

PCT/JP00/04427

04.07.00

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 18 AUG 2000

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 7月 6日

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第191632号

出 願 人

Applicant(s):

帝国臓器製薬株式会社

PRIORITY
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 8月 4日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及 川 耕 造

出証番号 出証特2000-3060423

特平 11-191632

【書類名】 特許願

【整理番号】 9907016

【提出日】 平成11年 7月 6日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C307/02

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県相模原市東林間 8-8-3

【氏名】 小泉 直之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都稲城市押立 1088 ガーデンハウス 101

【氏名】 岡田 亮

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市中原区上小田中 5-14-6-34

【氏名】 岩下 茂樹

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市中原区下小田中 2-10-32-401

【氏名】 竹川 恵弘

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県藤沢市鵠沼海岸 4-19-23

【氏名】 中川 隆義

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県相模原市陽光台 4-4-10

【氏名】 高橋 洋夫

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市中原区上小田中 5-14-6-21

【氏名】 藤井 智仁

【特許出願人】

【識別番号】 000002990

【氏名又は名称】 帝国臓器製薬株式会社

特平 11-191632

【代理人】

【識別番号】 100060782

【弁理士】

【氏名又は名称】 小田島 平吉

【選任した代理人】

【識別番号】 100074217

【弁理士】

【氏名又は名称】 江角 洋治

【選任した代理人】

【識別番号】 100103311

【弁理士】

【氏名又は名称】 小田嶋 平吾

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 019666

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

特平 11-191632

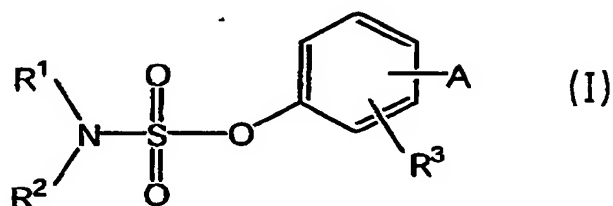
【書類名】 明細書

【発明の名称】 フェニルスルファメート誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式

【化 1】



式中、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を表わし、

R^3 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、 $-\text{OSO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基又はシアノ基を表わし、

A は置換もしくは未置換のフェニル基；ナフチル基；ピリジル基；2-置換-チアゾール-4-イル基；3-置換-イソキサゾール-5-イル基又は式 $-\text{X}-\text{NR}^4\text{R}^5$ の基を表わし [ここで、X は CO 又は CH_2 を表わし、 R^4 は水素原子；低級アルキル基；置換もしくは未置換のフェニル基；低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリアルカルボニル基；低級アルキルスルホニル基；スルファモイル基；低級アルカノイルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；ヘテロアリアル基；ヘテロアリアル置換低級アルキル基又は置換もしくは未置換のフェニルメチル基を表わし、 R^5 は水素原子；置換もしくは未置換のフェニル基又は置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基を表わす、ただし、X、 R^4 又は R^5 のいずれか 1 つが以下の①、②又は③の場合に該当するとき、残りの 2 つは①、②又は③で定義される基以外の基を表わす、

① X が CO を表わす場合、

② R^4 が低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリアルカルボニル基；低級アルキルスルホニル基又はスルファモ

特平 11-191632

イル基を表わす場合、

③ R^5 が置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基を表わす場合] 或いは R^3 と A とはそれらが結合しているフェニル基と一緒に becoming フルオレン-2-イル基又は 9-オキソフルオレン-2-イル基を表わす、

ただし、 R^3 が水素原子を表わす場合、A は未置換のフェニル基を表わすことはない、

で示されるフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項 2】 R^1 及び R^2 が共に水素原子を表わす請求項 1 記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項 3】 R^3 が水素原子又はハロゲン原子を表わす請求項 1 又は 2 記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項 4】 A が 4-位に置換している請求項 1～3 のいずれかに記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項 5】 A が置換フェニル基又は式 $-X-NR^4R^5$ の基を表わす請求項 1～4 のいずれかに記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項 6】 置換フェニル基が、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、 $-OSO_2NR^1R^2$ 、低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる 1 又は 2 個の置換基で置換されているフェニル基を表わす請求項 5 記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項 7】 置換フェニル基における置換基の置換位置がフェニル基の 2-及び/又は 4-位である請求項 6 記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項 8】 R^4 が水素原子、低級アルキル基又はヘテロアリール基を表わす請求項 5 記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項 9】 ヘテロアリール基が、窒素原子を 1～3 個含有し且つ 5 もしくは 6 員の単環式ヘテロアリール基を表わす請求項 8 記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

特平 11-191632

【請求項 10】 R^5 が置換フェニル基を表わす請求項 5 記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項 11】 置換フェニル基が、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、 $-OSO_2NR^1R^2$ 、ニトロ基及びシアノ基から選ばれる 1 又は 2 個の置換基で置換されているフェニル基を表わす請求項 10 記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項 12】 請求項 1～11 のいずれかに記載の式 (I) のフェニルスルファメート誘導体又はその塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 13】 請求項 1～11 のいずれかに記載の式 (I) のフェニルスルファメート誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするステロイドスルファターゼ阻害剤。

【請求項 14】 請求項 1～11 のいずれかに記載の式 (I) のフェニルスルファメート誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする乳癌、子宮体癌、子宮内膜増殖症、不妊症、子宮内膜症、子宮腺筋症、自己免疫疾患、痴呆症又はアルツハイマー病の処置剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規なフェニルスルファメート誘導体又はその塩に関する。本発明の化合物はステロイドスルファターゼ阻害作用を有しており、エストロゲン等のステロイド類の生合成阻害剤として有用である。

【0002】

【従来の技術】

デヒドロエピアンドロステロンスルフェート、コレステロールスルフェート、エストロンスルフェート等のステロイド類のスルフェートは、ヒト体内のステロイド代謝における中間生成物であり、例えば、エストロンスルフェートは、生体内に存在するステロイドスルファターゼにより加水分解されて遊離型のエストロンに変化する。エストロンは、生体内で更に、 17β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼにより可逆的にエストラジオールに変化することが知られている。

特平 11-191632

。かかるステロイド代謝により生成されるエストロンやエストラジオール等のエストロゲン類は、乳癌、子宮癌、卵巣癌、子宮内膜症、子宮腺筋症、乳腺症等の疾病と深い関係があると考えられている。

【0003】

従って、ステロイドスルファターゼの作用を効果的に阻害することができれば、エストロゲン等のステロイド類が関与する疾病の治療に有効であろうと考えられ、この考えに沿って、ステロイドスルファターゼ阻害作用を示すいくつかのステロイド性化合物、例えば、代表化合物としてエストロン-3-スルファメート (EMATE) が提案されている (特表平7-501515号公報参照)。

【0004】

しかし、EMATEは強力なステロイドスルファターゼ阻害作用を示す一方、エストロゲン作用も強く、エストロゲン類が関与する疾病の治療薬としては不適当な化合物である。

【0005】

また、ステロイドスルファターゼ阻害作用を有する非ステロイド性の化合物として、ある種のクマリン誘導体、例えば、4-メチルクマリノ-7-スルファメート (COUMATE) が提案されている (J. Med. Chem., Vol. 37, 219 (1994) 参照)。さらに、ある種のフェニルスルファメート誘導体、例えば、4-(2-ミリストイルアミノエチル) フェニル スルファメート (DU-14) も提案されている (J. Med. Chem., Vol. 39, 1349 (1996) 参照)。

【0006】

しかし、これらCOUMATEやDU-14等の非ステロイド性の化合物は、副作用としてのエストロゲン作用は示さないものの、主作用であるステロイドスルファターゼ阻害作用が弱く、未だ満足のいく化合物ではない。

【0007】

なお、特開平3-47162号公報及びアメリカ特許第5192785号公報には、ある種のスルファメート化合物が開示されており、それらの化合物が慢性関節炎、骨粗鬆症、緑内障等の治療剤として有用である旨記載されているが、ステロイドスルファターゼ阻害作用については何ら記載も示唆もされていない。

特平 11-191632

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、優れたステロイドスルファターゼ阻害作用を示し、しかもエストロゲン作用を示さない非ステロイド性の化合物を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】

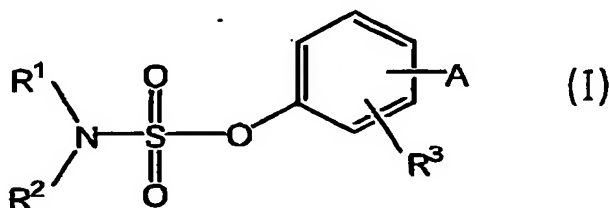
本発明者らは、フェニル基が特定の置換基、例えば、置換もしくは未置換のフェニル基、N-置換アミノメチル基、N-置換カルバモイル基等で置換された新規なフェニルスルファメート誘導体又はその塩が、優れたステロイドスルファターゼ阻害作用を示し、しかもエストロゲン作用は示さないことを見出し本発明を完成するに至った。

【0010】

しかして、本発明によれば、一般式 (I)

【0011】

【化2】



式中、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を表わし、

R^3 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、 $-\text{OSO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基又はシアノ基を表わし、

A は置換もしくは未置換のフェニル基；ナフチル基；ピリジル基；2-置換-チアゾール-4-イル基；3-置換-イソキサゾール-5-イル基又は式 $-\text{X}-\text{NR}^4\text{R}^5$ の基を表わし〔ここで、X は CO 又は CH_2 を表わし、 R^4 は水素原子；低級アルキル基；置換もしくは未置換のフェニル基；低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリールカ

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

ルボニル基；低級アルキルスルホニル基；スルファモイル基；低級アルカノイルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；ヘテロアリアル基；ヘテロアリアル置換低級アルキル基又は置換もしくは未置換のフェニルメチル基を表わし、 R^5 は水素原子；置換もしくは未置換のフェニル基又は置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基を表わす、ただし、 X 、 R^4 又は R^5 のいずれか1つが以下の①、②又は③の場合に該当するとき、残りの2つは①、②又は③で定義される基以外の基を表わす、

① X がCOを表わす場合、

② R^4 が低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリアルカルボニル基；低級アルキルスルホニル基又はスルファモイル基を表わす場合、

③ R^5 が置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基を表わす場合] 或いは R^3 とAとはそれらが結合しているフェニル基と一緒に becoming フルオレン-2-イル基又は9-オキソフルオレン-2-イル基を表わす、

ただし、 R^3 が水素原子を表わす場合、Aは未置換のフェニル基を表わすことはない、

で示されるフェニルスルファメート誘導体又はその塩が提供される。

【0012】

本明細書において、「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素原子数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

【0013】

しかして、「低級アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ヘキシル基等が挙げられ、「低級アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*n*-ヘキシルオキシ基等を挙げることができる。また、「低級アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ基等を挙げることができ、「低級アルカノイル基」としては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル基等

特平 11-191632

を挙げることができる。

【0014】

「低級アルカノイルアミノ基」は、上記のような「低級アルカノイル基」で置換されたアミノ基であり、例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基等を挙げることができる、「ジ低級アルキルアミノ基」は、上記のような「低級アルキル基」でジ置換されたアミノ基であり、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ基等を挙げることができる、また、「低級アルキルスルホニル基」は、上記のような「低級アルキル基」で置換されたスルホニル基であり、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等を挙げることができる。

【0015】

「 $-OSO_2NR^1R^2$ 」は、N原子が上記のような「低級アルキル基」でモノもしくはジ置換されていてもよいスルファモイルオキシ基を意味し、例えば、未置換のスルファモイルオキシ基の他に、N-メチルスルファモイルオキシ、N, N-ジメチルスルファモイルオキシ、N, N-ジエチルスルファモイルオキシ基等を挙げることができる。

【0016】

「アラルキル基」は、フェニル基、ナフチル基等の単環式もしくは多環式アリール基で置換されたアルキル基であり、好ましくはアリール置換低級アルキル基、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル基等が挙げられる。

【0017】

A、 R^4 及び R^5 の定義において用いられる「置換もしくは未置換のフェニル基」におけるフェニル基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、スルファモイルオキシ基、N-低級アルキルスルファモイルオキシ基、N, N-ジ(低級アルキル)スルファモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ(低級アルキル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アラルキルオキ

特平 11-191632

シカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルチオ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基等が挙げられ、該フェニル基はこれらから選ばれる1～3個の置換基で置換されていることができる。この中でも特に好適なものとしては、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、 $-OSO_2NR^1R^2$ 、低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる1又は2個の置換基で置換されているフェニル基を挙げることができる。

【0018】

また、 R^4 及び R^5 の定義において用いられる「置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基」におけるフェニル基上の置換基としては、上記「置換もしくは未置換のフェニル基」において述べたのと同様な置換基が挙げられ、該フェニル基はこれらから選ばれる1～3個の置換基で置換されていることができる。この中でも特に好適なものとしては、フェニル基がハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、スルファモイルオキシ基、ニトロ基及びシアノ基から選ばれる1又は2個の置換基で置換されているフェニルカルボニル基を挙げることができる。

【0019】

更に、 R^4 の定義において用いられる「置換もしくは未置換のフェニルメチル基」における置換基も、上記「置換もしくは未置換のフェニル基」において述べたのと同様な置換基が挙げられ、該フェニル基はこれらから選ばれる1～3個の置換基で置換されていることができる。この中でも特に好適なものとしては、フェニル基がハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、スルファモイルオキシ基、ニトロ基及びシアノ基から選ばれる1又は2個の置換基で置換されているフェニルメチル基を挙げることができる。

【0020】

Aの定義において用いられる「2-置換-チアゾール-4-イル基又は3-置換-イソキサゾール-5-イル基」における置換基としては、例えば、低級アル

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

キル基、ニトロ基、シアノ基等を挙げることができる。

【0021】

R^4 の定義における「ヘテロアリールカルボニル基」、「ヘテロアリール基」及び「ヘテロアリール置換低級アルキル基」において用いられる「ヘテロアリール（基）」なる用語は、窒素、酸素及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個含有し且つ一つの環が5～7員環である単環式もしくは多環式の不飽和複素環式基を意味し、該複素環は芳香族炭化水素環と縮合環を形成していてもよい。そのようなヘテロアリール基の中でも好ましいものとしては、窒素、酸素及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含有し且つ5もしくは6員の単環式ヘテロアリール基を挙げることができる。

【0022】

しかして、これらの「ヘテロアリール基」としては、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、アゼピニル、プリニル、ナフチジニル、プテリジニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、クロメニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル、ジベンズアゼピニル基等を挙げることができる。

【0023】

さらに、「ハロゲン原子」には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が含まれる。

【0024】

本発明において好ましい一群の化合物は、 R^1 及び R^2 が共に水素原子を表わす場合の式(I)の化合物である。

【0025】

本発明において好ましい別の一群の化合物は、 R^3 が水素原子又はハロゲン原子を表わす場合の式(I)の化合物である。

特平 11-191632

【0026】

本発明において好ましい別の一群の化合物は、Aが4-位に置換している場合の式(I)の化合物である。

【0027】

本発明において好ましい別の一群の化合物は、Aが置換フェニル基又は式 $-X-NR^4R^5$ の基を表わす場合の式(I)の化合物である。

【0028】

本発明において好ましい別の一群の化合物は、Aに対して定義された置換フェニル基が、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、 $-OSO_2NR^1R^2$ 、低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる1又は2個の置換基で置換されているフェニル基を表わす場合の式(I)の化合物である。

【0029】

本発明において好ましい別の一群の化合物は、Aに対して定義された置換フェニル基における置換基の置換位置がフェニル基の2-及び/又は4-位である場合の式(I)の化合物である。

【0030】

本発明において好ましい別の一群の化合物は、Aが式 $-X-NR^4R^5$ の基であり且つ R^4 が水素原子、低級アルキル基又はヘテロアリール基を表わす場合の式(I)の化合物である。

【0031】

本発明において好ましい別の一群の化合物は、 R^4 に対して定義されたヘテロアリール基が、窒素原子を1~3個含有し且つ5もしくは6員の単環式のヘテロアリール基を表わす場合の式(I)の化合物である。

【0032】

本発明において好ましいさらに別の一群の化合物は、 R^5 が置換フェニル基、例えばヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、 $-OSO_2NR^1R^2$ 、ニトロ基及びシアノ基から選ばれる1又は2個の置換基で置換されているフェニル基を

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

表わす場合の式 (I) の化合物である。

【0033】

本発明により提供される前記式 (I) の化合物の代表例としては、後記実施例に掲げるものの他に次のものを挙げることができる。

【0034】

2' - ニトロビフェニル - 4 - イル N - メチルスルファメート、
2' - シアノビフェニル - 4 - イル N, N - ジメチルスルファメート、
4' - ニトロビフェニル - 4 - イル N, N - ジメチルスルファメート、
2' - シアノ - 4' - ニトロビフェニル - 4 - イル N, N - ジメチルスルファメート、
4 - [N - (4 - シアノフェニル) - N - (1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) アミノメチル] フェニル N, N - ジメチルスルファメート、
2' - ブロモビフェニル - 4 - イル スルファメート、
4' - メチルビフェニル - 4 - イル スルファメート、
4' - ヒドロキシビフェニル - 4 - イル スルファメート、
3' , 4' - メチレンジオキシビフェニル - 4 - イル スルファメート、
4' - スルファモイルオキシビフェニル - 4 - イル アセテート、
ビフェニル - 4 , 4' - ジイル 4 - (N, N - ジメチルスルファメート)
4' - スルファメート、
4' - アミノビフェニル - 4 - イル スルファメート、
4' - アセチルアミノビフェニル - 4 - イル スルファメート、
4' - ジメチルアミノビフェニル - 4 - イル スルファメート、
4' - スルファモイルオキシビフェニル - 4 - カルボン酸、
4' - メチルチオビフェニル - 4 - イル スルファメート、
2' - シアノビフェニル - 4 , 4' - ジイル ジスルファメート、
2' - シアノ - 4' - トリフルオロメチルビフェニル - 4 - イル スルファメート、
メチル 2' - シアノ - 4' - スルファモイルオキシ - 4 - ビフェニルカルボキシレート、

特平 11-191632

- 2'-シアノ-4'-シアノメチルビフェニル-4-イル スルファメート、
4-シアノビフェニル-2, 4'-ジイル ジスルファメート、
ビフェニル-2, 4, 4'-トリイル トリスルファメート、
3-クロロ-2'-シアノビフェニル-4-イル スルファメート、
3-クロロ-4'-ニトロビフェニル-4-イル スルファメート、
3-クロロビフェニル-4, 4'-ジイル ジスルファメート、
3-クロロ-2'-シアノ-4'-ニトロビフェニル-4-イル スルファ
メート、
2-メチル-2'-ニトロビフェニル-4-イル スルファメート、
2'-シアノ-2, 4'-ジニトロビフェニル-4-イル スルファメート
、
2-ニトロビフェニル-4, 4'-ジイル ジスルファメート、
2, 4'-ジシアノビフェニル-4-イル スルファメート、
4-(2-ピリジル)フェニル スルファメート、
4-(2-シアノチアゾール-4-イル)フェニル スルファメート、
4-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェニル スルファメート、
4-[N-(4-スルファモイルオキシフェニル)アミノメチル]フェニル
スルファメート、
メチル 4-[N-(4-スルファモイルオキシベンゾイル)アミノ]ベンゾ
アート、
4-[N-(4-ブロモフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート
、
4-[N-(4-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイル]フェニル ス
ルファメート、
4-[N-(4-ニトロフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート
、
4-[N-(4-シアノメチルフェニル)カルバモイル]フェニル スルファ
メート、
4-[N-(2-シアノ-4-ニトロフェニル)カルバモイル]フェニル ス

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

ルファメート、

4 - [N-エチル-N- (4-スルファモイルオキシフェニル) アミノメチル]
フェニル スルファメート、

4 - [N- (4-シアノフェニル) -N- (4-スルファモイルオキシフェニル)
カルバモイル] フェニル スルファメート、

4 - [N, N-ジ (4-スルファモイルオキシフェニル) カルバモイル] フェ
ニル スルファメート、

4 - [N-アセチル-N- (4-シアノフェニル) アミノメチル] フェニル
スルファメート、

4 - [N-ベンゾイル-N- (4-スルファモイルオキシベンジル) アミノ]
フェニル スルファメート、

4 - (スルファモイルアミノメチル) フェニル スルファメート、

4 - [N'-アセチル-N- (4-スルファモイルオキシフェニル) ヒドラジ
ノカルボニル] フェニル スルファメート、

4 - (N', N'-ジメチル-N-フェニルヒドラジノカルボニル) フェニル
スルファメート、

4 - [N- (4-スルファモイルオキシフェニル) -N- (1, 2, 4-トリ
アゾール-4-イル) カルバモイル] フェニル スルファメート、

4 - [N- (2-ニトロフェニル) -N- (1, 2, 4-トリアゾール-4-
イル) カルバモイル] フェニル スルファメート、

4 - [N- (4-ニトロフェニル) -N- (1, 2, 4-トリアゾール-4-
イル) アミノメチル] フェニル スルファメート、

4 - [N- (2-シアノフェニル) -N- (1, 2, 4-トリアゾール-4-
イル) アミノメチル] フェニル スルファメート、

4 - [N- (4-シアノフェニル) -N- (ピラゾール-1-イル) アミノメ
チル] フェニル スルファメート、

4 - [N- (4-シアノフェニル) -N- (イミダゾール-1-イル) アミノ
メチル] フェニル スルファメート、

4 - [N- (4-シアノフェニル) -N- (テトラゾール-1-イル) アミノ

特平 11-191632

メチル] フェニル スルファメート、

4- [N-エチル-N-ベンゾイルアミノメチル] フェニル スルファメート

2-クロロ-4- [N- (4-シアノフェニル) -N- (1, 2, 4-トリアゾール4-イル) アミノメチル] フェニル スルファメート、

4- [N- (4-シアノフェニル) -N- (1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) アミノメチル] -3-ニトロフェニル スルファメート、

2'-シアノビフェニル-3-イル スルファメート、

ビフェニル-3, 4'-ジイル ジスルファメート、

2'-シアノ-4'-ニトロビフェニル-3-イル スルファメート等。

【0035】

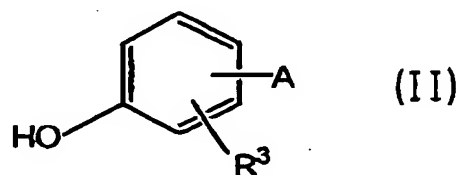
本発明の式 (I) の化合物は、また、置換基Aの種類に応じて場合により塩を形成することができ、その塩の例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩；酢酸、蔞酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩；ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピロリジン、モルホリン、ピリジン等の有機塩基との塩；アンモニウム塩等が挙げられ、中でも製薬学的に許容する塩が好ましい。

【0036】

本発明によれば、前記式 (I) の化合物は、例えば、式

【0037】

【化3】

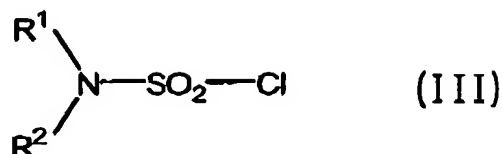


式中、A及びR³は前記の意味を有する、
のフェノール誘導体を式

特平11-191632

【0038】

【化4】



式中、 R^1 及び R^2 は前記の意味を有する、
のアミドスルホン酸クロリドと反応させることにより製造することができる。

【0039】

反応は、一般に不活性溶媒中、例えば、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化アルキル類；ピリジン等の有機塩基類等の中で、必要に応じて、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムブトキシド、水酸化カリウム等のアルカリ類、又はトリエチルアミン、2，6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン等の有機塩基類の存在下に、 -20°C 乃至反応混合物の還流温度、好ましくは 0°C 乃至室温の範囲内の温度で行うことができる。

【0040】

式(I I)の化合物に対する式(I I I)のアミドスルホン酸クロリドの使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式(I I)の化合物1モル当たりアミドスルホン酸クロリドを少なくとも1モル、好ましくは1.1～2.0モル、さらに好ましくは2～10モル程度用いることができる。また、上記アルカリは式(I I)の化合物1モル当たり約2～約10モルの範囲内で用いるのが適当である。

【0041】

また、前記式(I)において、 R^1 及び R^2 が共に水素原子を表わす場合の化合物は、例えば、前記式(I I)のフェノール誘導体をクロロスルホニルイソシアネートと反応させ、次いで水で処理することにより製造することもできる。

【0042】

前記式(I I)のフェノール誘導体とクロロスルホニルイソシアネートとの反

特平 11-191632

応は、一般に、不活性溶媒中、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類；アセトニトリル等の中で、50℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは80℃乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度で行うことができる。

【0043】

式(I I)のフェノール誘導体に対するクロロスルホニルイソシアネートの使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式(I I)の化合物1モル当たりクロロスルホニルイソシアネートを少なくとも1モル、好ましくは1.01～2モル程度用いることができる。

【0044】

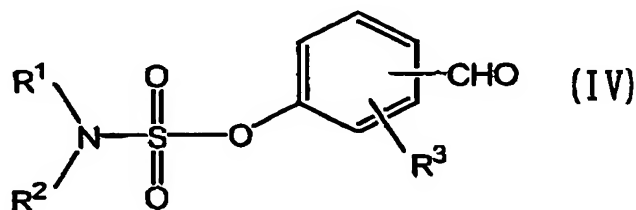
次いで行なわれる水による処理は、通常、上記反応により生成する反応混合物に水を添加することにより容易に行なうことができる。

【0045】

さらに、前記式(I)において、XがCH₂を表わし、R⁵が水素原子を表わし、且つR⁴が低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリアルカルボニル基；低級アルキルスルホニル基；又はスルファモイル基以外の基を表わす場合の化合物は、例えば、式

【0046】

【化5】



式中、R¹、R²及びR³は前記の意味を有する、
のアルデヒド化合物を式



式中、R⁴¹は水素原子；低級アルキル基；置換もしくは未置換のフェニル基；低級アルカノイルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；ヘテロアリアル基

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

；ヘテロアリール置換低級アルキル基；又は置換もしくは未置換のフェニルメチル基を表わす、

のアミノ化合物と反応させ、生成するシッフ塩基を還元することによっても製造することができる。

【0047】

上記式（IV）のアルデヒド化合物と式（V）のアミノ化合物との反応は、一般に、溶媒の不在下又は水；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル類；酢酸、プロピオン酸等のアルカン酸類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類等の溶媒中で、0℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温乃至100℃の範囲内の温度で行うことができる。

【0048】

式（IV）のアルデヒド化合物に対する式（V）のアミノ化合物の使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式（IV）の化合物1モル当たり式（V）のアミノ化合物を少なくとも1モル、好ましくは1.1～20モル、さらに好ましくは2～10モル程度用いることができる。

【0049】

シッフ塩基の還元は、通常、生成したシッフ塩基を含む反応混合物に、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の錯金属水素化物を加え、0℃乃至室温程度の反応温度で反応させることにより容易に行なうことができる。

【0050】

かくして、本発明が目的とする前記式（I）の化合物が生成する。

【0051】

前記反応において、出発原料として使用される前記式（II）の化合物のうち、Aが置換もしくは未置換のフェニル基；ナフチル基；ピリジル基；4-置換-チアゾール-2-イル基；又は3-置換-イソキサゾール-5-イル基を表わす場合の化合物は、その大部分は従来文献に記載されている既知の化合物であり、新規な化合物であっても、既知化合物と同様な方法、例えば、Aが置換フェニ

特平 11-191632

ル基を表わす場合の式 (I I) の化合物は、置換フェニルハライド化合物を 4-メトキシフェニルホウ酸化合物と反応させ、これにより生成する置換アニソール化合物のヒドロキシ保護基 (メチル基) を三臭化ホウ素、塩化アルミニウム等のルイス酸又は臭化水素酸等の酸で離脱させることにより容易に製造することができる。なお、反応条件等の詳細は後記製造例 1 及び 2 を参照されたい。

【0052】

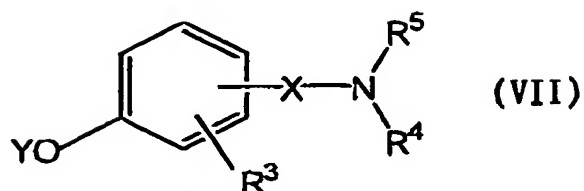
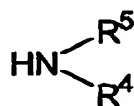
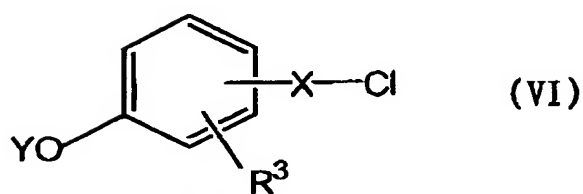
一方、前記式 (I I) の化合物のうち、A が $-X-NR^4R^5$ を表わす場合の化合物は、その大部分は従来文献に未載の新規な化合物であり、例えば、置換基 R^5 の種類に応じて、下記反応式 1 又は 2 に示すルートに従って製造することができる。なお、反応条件等の詳細は後記製造例 7~11、14、20、22、23、25、28、29、31、34、35、38、47 及び 52 を参照されたい。

R^5 が水素原子又は置換もしくは未置換のフェニル基を表わす場合：

【0053】

特平 11-191632

【化6】

反応式 1

- ① 必要に応じてR⁴
を他の基に変換
② 保護基Yを離脱

(II)

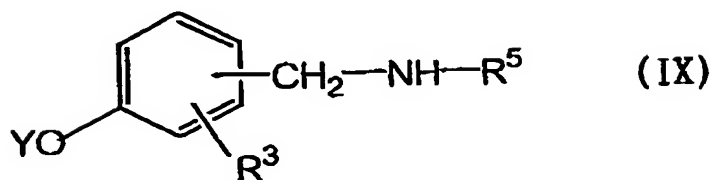
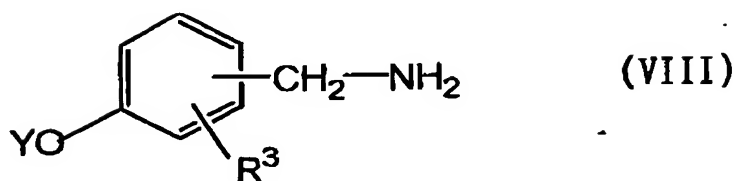
上記各式中、Yはヒドロキシ保護基を表わし、X、R³、R⁴及びR⁵は前記の意味を有する。

R⁵が置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基を表わす場合：

【0054】

特平 11-191632

【化7】

反 応 式 2

- ① 必要に応じて水素原子を
を他のR⁴に変換
② 保護基Yを離脱

(II)

上記各式中、Y、R³、R⁴及びR⁵は前記の意味を有する。

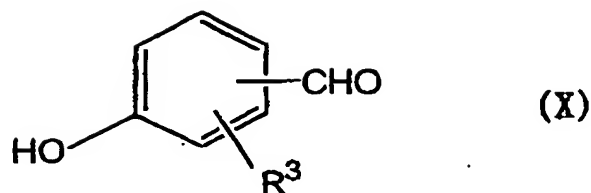
【0055】

さらに、前記反応における出発原料である前記式 (IV) のアルデヒド化合物は、その大部分が従来の文献に未載の新規な化合物であり、例えば、式

【0056】

特平 11-191632

【化 8】



式中 R^3 は前記の意味を有する

のアルデヒド化合物を前記式(I I I)のアミドスルホン酸クロリドと、前記式(I I)の化合物と前記式(I I I)のアミドスルホン酸クロリドとの反応において述べたのと同様にして反応させることにより容易に得ることができる。なお、本反応についても、反応条件等の詳細は後記製造例 24 を参照されたい。

【0057】

なお、前記の各反応において、反応に供せられる化合物中に該反応に関与する可能性のある置換基、例えば、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基等が存在する場合、該置換基は必要に応じて保護基により保護しておき、反応が終了した後該保護基を離脱するようにすることもできる。

【0058】

かくして、本発明の方法に従い製造される前記式(I)の化合物は、それ自体既知の手段、例えば再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の方法により、反応混合物から単離、精製することができる。

【0059】

以上に説明した本発明の式(I)で表わされるフェニルスルファメート誘導体又はその塩は、優れたステロイドスルファターゼ阻害作用を有しており、エストロゲン等のステロイド類が関与する疾病、例えば、乳癌、子宮体癌、卵巣癌、子宮内膜増殖症、不妊症、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫、自己免疫疾患、痴呆症、アルツハイマー病、乳腺症、男性の女性化乳房症、前立腺肥大症、乏精液症に関する男性の不妊症などの治療に有効である

本発明の式(I)の化合物のステロイドスルファターゼ阻害作用は次のとおりである。

(1) ステロイドスルファターゼ阻害作用(インビトロ)の測定：

特平 11-191632

無傷のMCF-7ヒト乳ガン細胞を、6ウェルプレート (9.4 cm^2 /ウェル) に約 1×10^5 細胞/ウェル接種し、10 mM HEPES、5%ウシ胎仔血清、0.011%ピルビン酸ナトリウムおよび0.37%炭酸水素ナトリウムを含有するダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) を用いて、細胞を80%集密まで成長させた。

【0060】

プレートをアール平衡塩溶液 (Life Technologies Inc., Grand Island, N.Y., USAからのEBSS) で洗浄し、無血清DMEM (2 ml) 中の 4 pmol ($4.4 \times 10^5 \text{ dpm}$) の $[6, 7-^3\text{H}]$ エストロン-3-スルフェート (New England Nuclear, Boston, Mass., USAからの比活性 49 Ci/mmole) を試験化合物と共に 37°C で20時間インキュベートした。インキュベートした後、各プレートを冷却し、 $[4-^{14}\text{C}]$ エストロン ($6 \times 10^3 \text{ dpm}$) (New England Nuclear, Boston, Mass., USAからの比活性 52.5 mCi/mmole) を入れた分離管に、培地 (1 ml) をピペットで移した。混合物を、トルエン (4 ml) とともに30秒間十分に振とうした。90%より多い $[4-^{14}\text{C}]$ エストロンが、この処理によって水性相から除去されたことが、実験によって示された。有機相の一部 (2 ml) を採取し、シンチレーション分光測定によって ^3H および ^{14}C 含有量を測定した。加水分解されたエストロン-3-スルフェートの質量を、得られた ^3H 総数 (用いた培地および有機相の容積、ならびに添加した $[^{14}\text{C}]$ エストロンの回収について補正した) および基質の比活性から計算した。その結果を下記表1に示す。

【0061】

表 1

化合物の実施例番号	抑制率 ($3 \times 10^{-9} \text{ M}$, %)
実施例 3	76
実施例 23	67
実施例 25	87
実施例 27	94

特平 11-191632

(2) ステロイドスルファターゼ阻害作用 (インビボ) の測定:

1群5匹の雌SD系ラット (体重168-194 g) に、0.5%ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノオレエート溶液 (Tween80) に懸濁した試験化合物を1日1回で5日間投与した。

【0062】

最終投与の4時間後にすべてのラットをエーテル麻酔により屠殺し、解剖して肝臓及び子宮を取り出して、冷したリン酸緩衝化生理食塩水 (PBS、pH 7.4) でそれぞれ1回洗浄した後、-70℃以下で保存した。肝臓及び子宮は別々にハサミで細切し、冷した250 mMショ糖を含むPBS中に懸濁させた (5 ml/gの組織)。氷冷下、それぞれの懸濁液をUltra-Turraxホモジナイザーによって均質化を行った。2000 x gで30分間遠心分離 (4℃) することにより、核および細胞デブリを除去し、この上清のタンパク質濃度を、Bradfordの方法 (Anal. Biochem., 72, 248-254(1976)) によって測定した。

【0063】

タンパク質濃度100~500 $\mu\text{g/ml}$ 及び基質濃度20 μM の [6, 7- ^3H] エストロン-3-スルフェート (New England Nuclear, Boston, Mass., USA からの比活性49 Ci/mmol) をPBSで全量1 mlにし、37℃で30分間インキュベートした。インキュベート (1 ml) を行った後、上記 (1) のインビトロの測定と同様にしてステロイドスルファターゼ活性を求めた。その結果を下記表2に示す。

【0064】

表 2

化合物の実施例番号	抑制率 (0.5 mg/kg, p.o., %)	
	肝 臓	子 宮
実施例 1	91.2	94.9
実施例 3	95.4	93.8
実施例 16	97.0	100
実施例 21	97.2	97.6

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

実施例 2 5

9 9 . 5

1 0 0

実施例 3 8

8 5 . 3

7 9 . 0

かくして、本発明の式 (I) で表わされるフェニルスルファメート誘導体又はその塩はステロイドスルファターゼ阻害剤として、人間その他の哺乳動物に対する治療、処置のため、経口投与又は非経口投与（例えば、筋注、静注、直腸投与、経皮投与など）することができる。

【 0 0 6 5 】

本発明の化合物は、薬剤として用いる場合、その用途に応じて、固体形態（例えば、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トロリー錠など）、半固体形態（例えば、坐剤、軟膏など）又は液体形態（例えば、注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど）のいずれかの製剤形態に調製して用いることができる。しかして、上記製剤に使用し得る無毒性の添加物としては、例えば、でん粉、ゼラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレングリコール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該薬剤はまた、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

【 0 0 6 6 】

該薬剤中における本発明の化合物の含有量は、その剤形に応じて異なるが、一般に、固体及び半固体形態の場合には 0. 1 ~ 5 0 重量%の濃度で、そして液体形態の場合には 0. 0 5 ~ 1 0 重量%の濃度で含有していることが望ましい。

【 0 0 6 7 】

本発明の化合物の投与量は、対象とする人間をはじめとする温血動物の種類、投与経路、症状の軽重、医者診断等により広範に変えることができるが、一般には、1日当たり 0. 0 1 ~ 5 m g / k g、好適には 0. 0 2 ~ 2 m g / k g の範囲内とすることができる。しかし、上記の如く患者の症状の軽重、医者診断

特平 11-191632

等に応じて、上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することができる。

【0068】

【実施例】

以下、実施例及び製造例により本発明をさらに具体的に説明する。

【0069】

実施例 1

2'-ニトロビフェニル-4-オール 108 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1.5 ml に溶解し氷冷した中へ、水素化ナトリウム 120 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 1.5 ml 懸濁液を加え、10分氷冷下で攪拌した。そこへ、塩化スルファモイル 367 mg を加え、室温下で3時間攪拌した。反応混合物に水を加えて生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、2'-ニトロビフェニル-4-イル スルファメート 106 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 5.07(2\text{H}, \text{br s}), 7.30-8.00(8\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 294(\text{M}^+), 215$ 。

【0070】

実施例 2

2'-ニトロビフェニル-4-オール 108 mg を塩化メチレン 9.5 ml に溶解し、氷冷下で、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン 312 mg、塩化スルファモイル 347 mg を順次加え、室温下で5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、2'-ニトロビフェニル-4-イル スルファメート 149 mg を得た。

【0071】

実施例 3

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって 4'-ヒドロキシ-2-ビフェニルカルボニトリル 27 mg を用いて同様に操作して、2'-シアノビフェニル-4-イル スルファメート 34 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 5.02(2\text{H}, \text{br s}), 7.34-7.91(8\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 274(\text{M}^+), 195$ 。

【0072】

実施例 4

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって 2'-フルオロビフェニル-4-オール 79 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、2'-フルオロビフェニル-4-イル スルファメート 81 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.95(2\text{H}, \text{br s}), 7.00-7.71(8\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 267(\text{M}^+), 188$ 。

【0073】

実施例 5

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって 2'-トリフルオロメチルビフェニル-4-オール 45 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、2'-トリフルオロメチルビフェニル-4-イル スルファメート 24 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.96(2\text{H}, \text{br s}), 7.26-7.85(8\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 317(\text{M}^+), 238$ 。

【0074】

実施例 6

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって 2'-メチルビフェニル-4-オール 64 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、2'-メチルビフェニル-4-イル スルファメート 51 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 2.26(3\text{H}, \text{s}), 4.97(2\text{H}, \text{br s}), 7.10-7.32(4\text{H}, \text{m}), 7.37($

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

4H, s)。

MS(m/z):263(M⁺), 184。

【 0 0 7 5 】

実施例 7

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにビフェニル-2, 4'-ジオール 37 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=10:1) で精製して、ビフェニル-2, 4'-ジイル ジスルファメート 17 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ):7.14-7.68(8H, m)。

MS(m/z):344(M⁺), 265, 186。

【 0 0 7 6 】

実施例 8

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4'-ヒドロキシ-2-ビフェニルアセトニトリル 25 mg を用いて同様に操作して、2'-シアノメチルビフェニル-4-イル スルファメート 30 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ):3.64(2H, s), 7.15-7.63(8H, m)。

MS(m/z):288(M⁺), 209。

【 0 0 7 7 】

実施例 9

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって3'-フルオロビフェニル-4-オール 79 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製して、3'-フルオロビフェニル-4-イル スルファメート 72 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ):4.94(2H, br s), 6.90-7.71(8H, m)。

MS(m/z):267(M⁺), 188。

【 0 0 7 8 】

実施例 10

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって3'-ニトロビフェニル-4-オール 49 mg を用いて同様に操作して、3'-ニトロビ

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

フェニル-4-イル スルファメート 40 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7.33 - 7.78 (5H, m), 7.79 - 7.98 (1H, m), 8.11 - 8.33 (1H, m), 8.33 - 8.50 (1H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 294 (M^+), 215。

【 0 0 7 9 】

実施例 1 1

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに 4'-ヒドロキシ-3-ビフェニルカルボニトリル 66 mg を用いて同様に操作して、3'-シアノビフェニル-4-イル スルファメート 55 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 5.07 (2H, br s), 7.34 - 8.06 (8H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 274 (M^+), 195。

【 0 0 8 0 】

実施例 1 2

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに 4'-ヒドロキシ-3-ビフェニルアセトニトリル 40 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール = 19 : 1) で精製して、3'-シアノメチルビフェニル-4-イル スルファメート 15 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 3.97 (2H, s), 7.34 - 7.78 (8H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 288 (M^+), 209。

【 0 0 8 1 】

実施例 1 3

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに 4'-ブROMOビフェニル-4-オール 125 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、4'-ブROMOビフェニル-4-イル スルファメート 123 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7.33 - 7.71 (8H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 329 ($\text{M}^+ + 2$), 327 (M^+), 249, 247。

【 0 0 8 2 】

特平 11-191632

実施例 14

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4'-クロロビフェニル-4-オール 102 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製して、4'-クロロビフェニル-4-イル スルファメート 111 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.99(2\text{H}, \text{br s}), 7.30-7.68(8\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 285(\text{M}^++2), 283(\text{M}^+), 205, 203$ 。

【0083】

実施例 15

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4'-メトキシビフェニル-4-オール 100 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製して、4'-メトキシビフェニル-4-イル スルファメート 96 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.86(3\text{H}, \text{s}), 6.98(2\text{H}, \text{d}, J=5.8\text{Hz}), 7.35-7.67(6\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 279(\text{M}^+), 199$ 。

【0084】

実施例 16

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4'-ニトロビフェニル-4-オール 108 mg を用いて同様に操作して、4'-ニトロビフェニル-4-イル スルファメート 108 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 7.33-7.83(6\text{H}, \text{m}), 8.30(2\text{H}, \text{d}, J=6.0\text{Hz})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 294(\text{M}^+), 215$ 。

【0085】

実施例 17

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにメチル 4'-ヒドロキシ-4-ビフェニルカルボキシレート 228 mg を用いて同様に操作して、メチル 4'-スルファモイルオキシ-4-ビフェニルカルボキシレート 27 mg を得た。

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

MS(m/z):307(M⁺), 227.

【 0 0 8 6 】

実施例 1 8

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4'-ヒドロキシ-4-ビフェニルカルボニトリル 500 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：酢酸エチル = 8 : 1) で精製して、4'-シアノビフェニル-4-イル スルファメート 489 mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ):7.41(2H, d, J=5.5Hz), 7.86(2H, d, J=5.5Hz), 7.93(4H, s), 8.06(2H, br s)。

MS(m/z):274(M⁺), 195.

【 0 0 8 7 】

実施例 1 9

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4'-トリフルオロメチルビフェニル-4-オール 50 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、4'-トリフルオロメチルビフェニル-4-イル スルファメート 35 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ):4.96(2H, br s), 7.43(2H, d, J=6.0Hz), 7.62(2H, d, J=6.0Hz), 7.67(4H, s)。

MS(m/z):317(M⁺), 238.

【 0 0 8 8 】

実施例 2 0

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4'-ヒドロキシ-4-ビフェニルアセトニトリル 13 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール = 19 : 1) で精製して、4'-シアノメチルビフェニル-4-イル スルファメート 8 mg を得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ):3.93(2H, s), 7.24-7.82(8H, m)。

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

MS(m/z):288(M⁺), 209.

【0089】

実施例 2 1

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにビフェニル-4, 4'-ジオール 50 mg を用いて同様に操作して、ビフェニル-4, 4'-ジイル ジスルファメート 52 mg を得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ):7.42(4H, d, J=5.8Hz), 7.66(4H, d, J=5.8Hz)。

MS(m/z):344(M⁺), 265, 186.

【0090】

実施例 2 2

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって 2-ニトロビフェニル-4, 4'-ジオール 23 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=10:1) で精製して、2-ニトロビフェニル-4, 4'-ジイル ジスルファメート 9 mg を得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ):6.97-7.43(7H, m)。

MS(m/z):389(M⁺), 310, 231.

【0091】

実施例 2 3

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって 2', 4'-ジニトロビフェニル-4-オール 48 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:テトラヒドロフラン=5:1) で精製して、2', 4'-ジニトロビフェニル-4-イル スルファメート 42 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ):7.32-7.55(4H, m), 7.66(1H, d, J=5.3Hz), 8.49(1H, dd, J=1.5, 5.3Hz), 8.74(1H, d, J=1.5Hz)。

MS(m/z):339(M⁺), 260.

【0092】

実施例 2 4

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールに代わって 2, 2'

特平 11-191632

ージニトロピフェニル-4, 4'-ジオール 55 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=10:1) で精製して、2, 2'-ジニトロピフェニル-4, 4'-ジイル ジスルファメート 12 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 7.48(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 7.73(2H, dd, $J=1.7, 5.7\text{Hz}$), 8.19(2H, d, $J=1.5\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{m/z})$: 355($\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{NH}$), 276.

【0093】

実施例 25

実施例 2 において、2'-ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4'-ヒドロキシ-4-ニトロ-2-ピフェニルカルボニトリル 41 mg を用いて同様に操作して、2'-シアノ-4'-ニトロピフェニル-4-イル スルファメート 40 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7.40-7.73(4H, m), 7.74(1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.51(1H, dd, $J=1.5, 5.5\text{Hz}$), 8.65(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{m/z})$: 319(M^+), 240.

【0094】

実施例 26

実施例 2 において、2'-ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4'-ヒドロキシ-2-ニトロ-4-ピフェニルカルボニトリル 132 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=10:1) で精製して、4'-シアノ-2'-ニトロピフェニル-4-イル スルファメート 116 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7.33-7.70(4H, m), 7.60(1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.92(1H, dd, $J=1, 5.3\text{Hz}$), 8.19(1H, d, $J=1\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{m/z})$: 319(M^+), 240.

【0095】

実施例 27

実施例 2 において、2'-ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4'-ヒ

特平 11-191632

ドロキシ-2, 4-ビフェニルジカルボニトリル 68 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=15:1) で精製して、2', 4'-ジシアノビフェニル-4-イル スルファメート 44 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 7.39-7.78 (4H, m), 7.76 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 8.06 (1H, dd, $J=1.7, 5.5\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{m/z}): 299(\text{M}^+), 220$.

【0096】

実施例 28

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに 4-[N-(4-ヒドロキシベンジル) アミノ] フェノール 90 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=6:1) で精製して、4-[N-スルファモイル-N-(4-スルファモイルオキシベンジル) アミノ] フェニル スルファメート 49 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 4.77 (2H, s), 7.0-8.1 (14H, m).

$\text{SIMS}(\text{m/z}): 453(\text{MH}^+)$.

【0097】

実施例 29

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(4-ヒドロキシフェニル) メタンスルホンアミド 22 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1) で精製して、4-[N-メチルスルホニル-N-(4-スルファモイルオキシベンジル) アミノ] フェニル スルファメート 12 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 3.09 (3H, s), 4.89 (2H, s), 7.1-8.1 (12H, m).

$\text{SIMS}(\text{m/z}): 452(\text{MH}^+)$.

【0098】

実施例 30

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに N-(4-

特平 11-191632

ーヒドロキシベンジル)ーNー(4ーヒドロキシフェニル)アセトアミド 60 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で精製して、4ー[NーアセチルーNー(4ースルファモイルオキシベンジル)アミノ]フェニル スルファメート 61 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.90(3\text{H}, \text{br s}), 4.86(2\text{H}, \text{s}), 6.9-7.4(8\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{HR-SIMS}(m/z): 416.0582(\text{MH}^+)$ 。

【0099】

実施例 31

実施例 1 において、2'ーニトロビフェニルー4ーオールの代わりに4ー[NーアセチルーNー(4ーヒドロキシベンジル)アミノ]フェニル アセテート 96 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム : アセトン = 4 : 1) で精製して、4ー[NーアセチルーNー(4ースルファモイルオキシベンジル)アミノ]フェニル アセテート 57 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.89(3\text{H}, \text{br s}), 4.85(2\text{H}, \text{s}), 6.9-7.4(8\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(m/z): 378(\text{M}^+), 341, 151, 109, 107$ 。

【0100】

実施例 32

実施例 1 において、2'ーニトロビフェニルー4ーオールの代わりに4ーヒドロキシーNー(4ーヒドロキシフェニル)ベンズアミド 200 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をクロロホルムより結晶化して、4ー[Nー(4ースルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート 242 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta): 7.26(2\text{H}, \text{d}, J=9\text{Hz}), 7.42(2\text{H}, \text{d}, J=9\text{Hz}), 7.83(2\text{H}, \text{d}, J=9\text{Hz}), 7.96(2\text{H}, \text{d}, J=9\text{Hz}), 8.10(4\text{H}, \text{br s}), 10.35(1\text{H}, \text{br s})$ 。

$\text{HR-SIMS}(m/z): 388.0270(\text{MH}^+)$ 。

【0101】

実施例 33

実施例 1 において、2'ーニトロビフェニルー4ーオールの代わりにNーエチルー4ーヒドロキシーNー(4ーヒドロキシフェニル)ベンズアミド 231 mg

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝9：1）で精製して、4-〔N-エチル-N-（4-スルファモイルオキシフェニル）カルバモイル〕フェニル スルファメート242mgを得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 1.23(3\text{H}, \text{t}, J=7\text{Hz}), 3.94(2\text{H}, \text{t}, J=7\text{Hz}), 6.9-7.4(8\text{H}, \text{m})$ 。

MS(m/z): 415(M^+), 336, 119。

【0102】

実施例34

実施例1において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-ヒドロキシ-N-（4-ヒドロキシフェニル）-N-メチルベンズアミド200mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝5：1）で精製して、4-〔N-メチル-N-（4-スルファモイルオキシフェニル）カルバモイル〕フェニル スルファメート200mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.48(3\text{H}, \text{s}), 6.9-7.4(8\text{H}, \text{m})$ 。

ESI-MS(m/z): 402(MH^+)。

【0103】

実施例35

実施例1において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-ヒドロキシ-N-（3-ヒドロキシフェニル）ベンズアミド200mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝5：1）で精製して、4-〔N-（3-スルファモイルオキシフェニル）カルバモイル〕フェニル スルファメート185mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta): 6.9-8.2(12\text{H}, \text{m}), 10.44(1\text{H}, \text{br s})$ 。

ESI-MS(m/z): 388(MH^+)。

【0104】

実施例36

実施例1において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-ヒドロキシ-N-（3-ヒドロキシフェニル）-N-メチルベンズアミド222mg

特平 11-191632

を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝9：1）で精製して、4-〔N-メチル-N-（3-スルファモイルオキシフェニル）カルバモイル〕フェニル スルファメート188mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.51(3\text{H}, \text{s}), 6.7-8.5(8\text{H}, \text{m})$ 。

ESI-MS(m/z): 402(MH^+)。

【0105】

実施例 37

実施例2において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN'-アセチル-4-ヒドロキシ-N-フェニルベンゾヒドラジド83mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミドを用いて同様に操作し、得られた粗生成物を酢酸エチルより結晶化して、4-（N'-アセチル-N-フェニルヒドラジノカルボニル）フェニル スルファメート53mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 1.90(3\text{H}, \text{s}), 7.1-7.7(9\text{H}, \text{m})$ 。

MS(m/z): 270, 200, 150, 121。

【0106】

実施例 38

実施例2において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-〔N-（4-ヒドロキシベンジル）-N-（1,2,4-トリアゾール-4-イル）アミノ〕ベンゾニトリル568mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド30mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製して、4-〔N-（4-シアノフェニル）-N-（1,2,4-トリアゾール-4-イル）アミノメチル〕フェニル スルファメート512mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta): 5.08(2\text{H}, \text{s}), 6.74(2\text{H}, \text{d}, J=9.2\text{Hz}), 7.23(2\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.39(2\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 7.74(2\text{H}, \text{d}, J=9.0\text{Hz}), 7.96(2\text{H}, \text{br s}), 8.80(2\text{H}, \text{s})$ 。

MS(m/z): 291($\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{NH}$), 185。

特平 11-191632

【0107】

実施例 39

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに N-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) ベンズアミド 2.81 g、塩化メチレンの代わりに N, N-ジメチルホルムアミド 28 ml を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) カルバモイル] フェニル スルファメート 1.07 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 7.29(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.62(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.90(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.13(2H, br s), 9.11(2H, s)。

MS(m/z): 384(M^+), 185。

【0108】

実施例 40

アニリン 11.5 μl 、エタノール 0.2 ml、酢酸ナトリウム 27 mg、酢酸 84 μl および水 0.25 ml の混合物に、4-ホルミルフェニル スルファメート 32 mg を加え、加熱溶解した。混合物を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム 20 mg をゆっくりと加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を TLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝9：1）で精製し、4-(N-フェニルアミノメチル) フェニル スルファメート 27 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 4.32(2H, s), 5.0(2H, br), 6.5-7.5(10H, m)。

MS(m/z): 278(M^+), 199。

【0109】

実施例 41

実施例 40 において、アニリンの代わりに 4-アミノベンゾニトリル 15 mg を用いて同様に操作し、4-[N-(4-シアノフェニル) アミノメチル] フェニル スルファメート 16 mg を得た。

特平 11-191632

^1H -NMR(CDCl_3 , δ): 4.37(2H, s), 6.1(1H, br), 6.58(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.2-7.5(6H, m)。

MS(m/z): 303(M^+), 224。

【0110】

実施例 4 2

実施例 4 0において、アニリンの代わりに2-アミノベンゾニトリル 15 mg を用いて同様に操作し、4-[N-(2-シアノフェニル)アミノメチル]フェニル スルファメート 5 mg を得た。

^1H -NMR(CDCl_3 , δ): 4.44(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 5.0(3H, br), 6.60(1H, br d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.74(1H, dd, $J=1.0, 7.7\text{Hz}$), 7.0-8.0(6H, m)。

MS(m/z): 303(M^+), 224。

【0111】

実施例 4 3

実施例 4 0において、アニリンの代わりに4-アミノフェノール 27.5 mg を用いて同様に操作し、4-[N-(4-ヒドロキシフェニル)アミノメチル]フェニル スルファメート 27 mg を得た。

^1H -NMR(CDCl_3 , δ): 4.24(2H, s), 6.4-7.5(8H, m)。

MS(m/z): 294(M^+), 215。

【0112】

実施例 4 4

実施例 4 0において、アニリンの代わりに4-ニトロアニリン 34.8 mg を用いて同様に操作し、4-[N-(4-ニトロフェニル)アミノメチル]フェニル スルファメート 7 mg を得た。

^1H -NMR(CDCl_3 , δ): 4.43(2H, s), 6.56(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.31(4H, s), 8.05(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)。

MS(m/z): 323(M^+), 244。

【0113】

実施例 4 5

実施例 2において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-[N

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

— (4-ヒドロキシベンジル) — N — (4-メトキシフェニル) アミノ] ベンゾニトリル 66 mg を用い、塩化メチレンの代わりに N, N-ジメチルホルムアミド 2.9 ml を用いて同様に操作して、4-[N-(4-シアノフェニル) — N — (4-メトキシフェニル) アミノメチル] フェニル スルファメート 47 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.82(3\text{H}, \text{s}), 4.8-5.1(4\text{H}, \text{m}), 6.5-7.5(12\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 409(\text{M}^+), 330$ 。

【0114】

実施例 4 6

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに 4-[N-(4-ヒドロキシベンジル) — N-フェニルアミノ] ベンゾニトリル 60 mg を用い、塩化メチレンの代わりに N, N-ジメチルホルムアミド 2.9 ml を用いて同様に操作して、4-[N-(4-シアノフェニル) — N-フェニルアミノメチル] フェニル スルファメート 51 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.8-5.1(4\text{H}, \text{m}), 6.5-7.5(13\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 379(\text{M}^+), 300$ 。

【0115】

実施例 4 7

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに N-(4-ヒドロキシベンジル) — 4, 4'-イミノビスベンゾニトリル 33 mg を用い、塩化メチレンの代わりに N, N-ジメチルホルムアミド 1.45 ml を用いて同様に操作して、4-[N, N-ビス(4-シアノフェニル) アミノメチル] フェニル スルファメート 18 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.9-5.2(4\text{H}, \text{m}), 7.14(4\text{H}, \text{d}, J=9\text{Hz}), 7.28(4\text{H}, \text{s}), 7.54(4\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 404(\text{M}^+), 325$ 。

【0116】

実施例 4 8

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに 4-[N

特平 11-191632

— (4-ヒドロキシベンジル) —N— (4-ピリジル) アミノ] ベンゾニトリル 11 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム: メタノール=9:1) で精製して、4-[N— (4-シアノフェニル) —N— (4-ピリジル) アミノメチル] フェニル スルファメート 5 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 5.06 (2H, s), 6.83 (2H, dd, $J=1.5, 5.1\text{Hz}$), 7.28 (4H, s), 7.32 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.26 (2H, dd, $J=1.3, 5.1\text{Hz}$)

$\text{MS}(\text{m/z}): 301(\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{NH}), 195$ 。

【0117】

実施例 49

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに 4-(N-フェニルアミノメチル) フェノール 50 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム: メタノール=9:1) で精製して、4-(N-フェニル-N-スルファモイルアミノメチル) フェニル スルファメート 21 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ): 4.79 (2H, s), 7.2-7.4 (9H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z}): 357(\text{M}^+), 278$ 。

【0118】

実施例 50

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに 4-[N— (4-ヒドロキシベンジル) アミノ] ベンゾニトリル 56 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム: メタノール=9:1) で精製して、4-[N— (4-シアノフェニル) —N-スルファモイルアミノメチル] フェニル スルファメート 18 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.86 (4H, s), 4.37 (2H, s), 6.58 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.2-7.5 (6H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z}): 303(\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{NH}), 224$ 。

【0119】

特平 11-191632

実施例 5 1

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)ニコチンアミド 83 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC (展開溶媒、クロロホルム:アセトン=9:1) で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-ニコチノイルアミノメチル]フェニル スルファメート 19 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 5.19(2H, s), 7.1-7.5(7H, m), 7.6-7.8(3H, m), 7.9 3(2H, br s), 8.4-8.6(2H, m)。

MS(m/z): 329(M^+ - SO_2NH), 223。

【0120】

実施例 5 2

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド 78 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC (展開溶媒、クロロホルム:アセトン=19:1) で精製して、4-[N-ベンゾイル-N-(4-シアノフェニル)アミノメチル]フェニル スルファメート 45 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 4.93(2H, s), 7.1-7.9(13H, m), 8.0-8.2(2H, m)。

MS(m/z): 328(M^+ - SO_2NH), 223。

【0121】

実施例 5 3

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに4-シアノ-N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド 89 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC (展開溶媒、クロロホルム:アセトン=19:1) で精製して、4-[N-(4-シアノベンゾイル)-N-(4-シアノフェニル)アミノメチル]フェニル スルファメート 16 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 4.94(2H, s), 7.1-7.8(10H, m), 8.07(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.22(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)。

MS(m/z): 353(M^+), 236。

【0122】

実施例 5 4

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-ヒドロキシ-N、N-ジフェニルベンズアミド 73 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=19：1) で精製して、4-(N、N-ジフェニルカルバモイル) フェニル スルファメート 50 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 7.0-7.6(14H, m), 8.04(2H, br s)。

MS(m/z): 368(M^+), 289。

【0123】

実施例 5 5

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN-ベンジル-4-ヒドロキシベンズアミド 534 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム：メタノール=10：1) で精製して、4-(N-ベンジルカルバモイル) フェニル スルファメート 204 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, δ): 4.61(2H, d, J=5.7Hz), 7.0-7.5(10H, m), 7.81(2H, d, J=8.6Hz)。

MS(m/z): 306(M^+), 227。

【0124】

実施例 5 6

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-ヒドロキシ-N-フェニルベンズアミド 54 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=10：1) で精製して、4-(N-フェニルカルバモイル) フェニル スルファメート 40 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ) 7.0-7.5(5H, m), 7.76(2H, d, J=7.9Hz), 7.9-8.2(4H, m), 10.26(1H, br s)。

MS(m/z): 292(M^+), 213。

特平11-191632

【0125】

実施例57

実施例2において、2'-ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4-シアノ-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチルベンズアミド45mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（クロロホルム：アセトン＝4：1）で精製して4-[N-(4-シアノベンゾイル)-N-メチルアミノメチル]フェニル スルファメート5mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 2.733.20(3\text{H}, \text{m}), 4.34.8(2\text{H}, \text{br}), 5.30(2\text{H}, \text{s}), 7.07.4(4\text{H}, \text{m}), 7.53(2\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.71(2\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 345(\text{M}^+), 266$ 。

【0126】

実施例58

実施例40において、アニリンの代わりに4-アミノ-1,2,4-トリアゾール32mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝4：1）で精製して4-[N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノメチル]フェニル スルファメート39mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 4.10(2\text{H}, \text{s}), 6.71(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.06(2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 8.27(2\text{H}, \text{s})$ 。

【0127】

実施例59

実施例2において、2'-ニトロピフェニル-4-オール代わりに3-シアノ-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンズアミド26mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド0.5mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（クロロホルム：メタノール＝7：1）で精製して4-[N-(3-シアノベンゾイル)-N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノメチル]フェニル スルファメート10mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta): 5.60(2\text{H}, \text{s}), 7.168.06(8\text{H}, \text{m}), 8.168.27(2\text{H}, \text{m}), 9$ 。

特平 11-191632

24(1H, s), 10.90(1H, s)。

MS(m/z):399(MH⁺)。

【0128】

実施例 60

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル 71 mg、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド 1.8 ml を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC (クロロホルム:メタノール=19:1) で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(3-ピリジル)アミノメチル]フェニル スルファメート 52 mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ):5.12(2H, s), 6.87(2H, d, J=5.8Hz), 7.12-7.97(8H, m), 8.41(1H, dd, J=1.2, 3.0Hz), 8.59(1H, d, J=1.7Hz)。

MS(m/z):301(M⁺-SO₂NH)。

【0129】

実施例 61

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチルアミノ]ベンゾニトリル 38 mg、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド 1.2 ml を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC (クロロホルム:メタノール=19:1) で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-メチルアミノメチル]フェニル スルファメート 19 mg を得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ):3.15(3H, s), 4.67(2H, s), 6.80(2H, d, J=7.8Hz), 7.26(4H, s), 7.44(2H, d, J=7.8Hz)。

MS(m/z):317(M⁺), 238(M⁺-SO₂NH)。

【0130】

実施例 62

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-[N-エチル-N-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル 24 mg、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド 0.7 ml を用いて同様

特平 11-191632

に操作し、得られた粗生成物をTLC（クロロホルム：メタノール＝19：1）で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-エチルアミノメチル]フェニル スルファメート13mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta)$: 1.23(3H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.59(2H, dd, $J=4.7, 8.7\text{Hz}$), 4.64(2H, s), 6.76(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 7.25(4H, s), 7.40(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 331(M^+), 252($\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{NH}$)。

【0131】

実施例 63

実施例2において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-2-チオフエンカルボキサミド37mg、塩化メチレンの代わりに1, 2-ジクロロエタン0.9mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（クロロホルム：メタノール＝19：1）で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(2-チエニルカルボニル)アミノメチル]フェニル スルファメート17mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta)$: 5.05(2H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 5.22(2H, br s), 6.70-7.72(11H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 413(M^+), 334($\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{NH}$)。

【0132】

実施例 64

実施例2において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-3-チオフエンカルボキサミド43mg、塩化メチレンの代わりに1, 2-ジクロロエタン1.0mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（クロロホルム：メタノール＝19：1）で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(3-チエニルカルボニル)アミノメチル]フェニル スルファメート23mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta)$: 5.16(2H, s), 6.74-7.77(11H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 334($\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{NH}$)。

【0133】

実施例 65

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド 83 mg、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド 2.6 ml を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC (クロロホルム:メタノール=13:1) で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート 8 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 6.87(2\text{H}, \text{d}, J=5.8\text{Hz}), 7.56-8.00(6\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 238(\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{NH})$ 。

【0134】

実施例 6 6

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミド 279 mg、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド 8.4 ml を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC (クロロホルム:メタノール=13:1) で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-メチルカルバモイル]フェニル スルファメート 143 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 3.50(3\text{H}, \text{s}), 7.08-7.49(6\text{H}, \text{m}), 7.63(2\text{H}, \text{d}, J=6.0\text{Hz})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 331(\text{M}^+), 252(\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{NH})$ 。

【0135】

実施例 6 7

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN',N'-ジメチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド 24 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC (クロロホルム:メタノール=7:1) で精製して、4-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)フェニル スルファメート 2 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 2.65(6\text{H}, \text{s}), 7.39(2\text{H}, \text{d}, J=5.5\text{Hz}), 7.83(2\text{H}, \text{d}, J=5.7\text{Hz})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 259(\text{M}^+)$ 。

特平11-191632

【0136】

実施例68

実施例2において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに2-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド23mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlを用いて同様に操作して、3-[N-(4-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート21mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta): 6.7-8.4(12\text{H}, \text{m}), 10.49(1\text{H}, \text{br s})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 308(\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{NH}), 229$ 。

【0137】

実施例69

実施例2において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに3-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド23mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlを用いて同様に操作して、3-[N-(2-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート26mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta): 7.3-8.3(13\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 290(\text{M}^+ - \text{HOSO}_2\text{NH}_2), 211$ 。

【0138】

実施例70

実施例2において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに3-ヒドロキシ-N-(3-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド23mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlを用いて同様に操作して、3-[N-(3-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート25mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta): 6.9-8.1(12\text{H}, \text{m}), 10.48(1\text{H}, \text{br s})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 290(\text{M}^+ - \text{HOSO}_2\text{NH}_2)$ 。

【0139】

実施例71

特 平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに3-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド 23 mg を使い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド 1.5 ml を用いて同様に操作して、3-[N-(4-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート 33 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 7.1-8.1(12H, m), 10.41(1H, br s)。

MS(m/z): 290(M^+ - HOSO_2NH_2), 229。

【0140】

実施例 7 2

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド 23 mg を使い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド 1.5 ml を用いて同様に操作して、4-[N-(2-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート 18 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 7.3-8.5(12H, m)。

MS(m/z): 290(M^+ - HOSO_2NH_2), 211。

【0141】

実施例 7 3

実施例 2 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(2-ピラジニル)アミノ]ベンゾニトリル 271 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=19:1)で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(2-ピラジニル)アミノメチル]フェニル スルファメート 211 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 5.32(2H, s), 7.19(2H, d, J=5.5Hz), 7.35(2H, d, J=6.0Hz), 7.53(2H, d, J=6.0Hz), 7.77(2H, d, J=5.5Hz), 7.83-8.39(3H, m)。

MS(m/z): 302(M^+ - SO_2NH)。

【0142】

実施例 7 4

特平 11-191632

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(2-テニル)アミノ]ベンゾニトリル 118 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:テトラヒドロフラン=10:1) で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(2-テニル)アミノメチル]フェニル スルファメートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 4.75(2\text{H}, \text{s}), 4.89(2\text{H}, \text{s}), 6.73-7.54(11\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 320(\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{NH})$ 。

【0143】

実施例 75

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(3-テニル)アミノ]ベンゾニトリル 88 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:テトラヒドロフラン=10:1) で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(3-テニル)アミノメチル]フェニル スルファメートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 4.74(4\text{H}, \text{s}), 6.69-7.51(11\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 399(\text{M}^+), 320(\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{NH})$ 。

【0144】

実施例 76

2'-ニトロビフェニル-4-オール 215 mg およびトルエン 1 ml の混合物を氷冷し、クロロスルホニルイソシアネート 148 mg を滴下した後、17時間還流した。氷冷下、反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=10:1) で精製し、2'-ニトロビフェニル-4-イル スルファメート 160 mg を得た。

【0145】

実施例 77

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール代わりに4-(1

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

ーナフチル) フェノール 88 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、4 - (1 - ナフチル) フェニル スルファメート 63 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.99(2\text{H}, \text{br s}), 7.28 - 7.66(8\text{H}, \text{m}), 7.66 - 8.03(3\text{H}, \text{m})$

MS(m/z): 299(M^+), 220.

【0146】

実施例 78

実施例 1 において、2' - ニトロビフェニル - 4 - オールの代わりに 2 - ヒドロキシ - 9 - フルオレンオン 98 mg を用いて同様に操作して、9 - オキソフルオレン - 2 - イル スルファメート 55 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 7.22 - 7.77(7\text{H}, \text{m})$ 。

MS(m/z): 275(M^+), 196.

【0147】

実施例 79

実施例 1 において、2' - ニトロビフェニル - 4 - オールの代わりにフルオレン - 2 - オール 36 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン: ジエチルエーテル = 1 : 1) で精製して、フルオレン - 2 - イル スルファメート 22 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.91(2\text{H}, \text{s}), 7.13 - 7.91(7\text{H}, \text{m})$ 。

MS(m/z): 261(M^+), 181.

【0148】

実施例 80

実施例 1 において、2' - ニトロビフェニル - 4 - オールの代わりに 4 - (3 - ピリジル) フェノール 33 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム: メタノール = 10 : 1) で精製して、4 - (3 - ピリジル) フェニル スルファメートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 7.32 - 7.85(4\text{H}, \text{m}), 7.97 - 8.19(1\text{H}, \text{m}), 8.53(1\text{H}, \text{dd}, J = 1.2, 3.2\text{Hz}), 8.80(1\text{H}, \text{d}, J = 1.5\text{Hz})$ 。

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

MS(m/z):250(M⁺), 171.

【0 1 4 9】

実施例 8 1

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-(2-メチルチアゾール-4-イル)フェノール 102 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=10:1) で精製して、4-(2-メチルチアゾール-4-イル)フェニル スルファメート 14 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ):2.77(3H, s), 7.31(1H, s), 7.35(2H, d, J=6Hz), 7.85(2H, d, J=5.7Hz)。

MS(m/z):270(M⁺), 190.

【0 1 5 0】

実施例 8 2

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェノール 52 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=10:1) で精製して、4-(2-スルファモイルアミノチアゾール-4-イル)フェニル スルファメート 8 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ):6.96(1H, s), 7.30(2H, d, J=5.7Hz), 7.86(2H, d, J=5.7Hz), 8.21(1H, s)。

MS(m/z):350(M⁺), 270, 192.

【0 1 5 1】

実施例 8 3

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに5-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-3-イソキサゾールカルボキサミド 23 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=10:1) で精製して、4-[3-(N-メチルカルバモイル)イソキサゾール-5-イル]フェニル スルファメート 8 mg を得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ):2.94(3H, s), 7.07(1H, s), 7.48(2H, d, J=5.7Hz), 7.93(

特平 11-191632

2H, d, $J=5.7\text{Hz}$).

MS(m/z): 297(M^+), 218.

【0152】

実施例 84

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに 3-クロロビフェニル-4-オール 102 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1) で精製して、3-クロロビフェニル-4-イル スルファメート 68 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 5.07(2\text{H, br s}), 7.30-7.76(8\text{H, m})$.

MS(m/z): 285(M^++2), 283(M^+), 206, 204.

実施例 85

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに 3-ブロモビフェニル-4-オール 25 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン: ジエチルエーテル = 1: 1) で精製して、3-ブロモビフェニル-4-イル スルファメート 17 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 7.30-7.80(8\text{H, m})$.

MS(m/z): 329(M^++2), 327(M^+), 249.

【0153】

実施例 86

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに 3-ヨードビフェニル-4-オール 30 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン: ジエチルエーテル = 1: 1) で精製して、3-ヨードビフェニル-4-イル スルファメート 10 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 5.12(2\text{H, br s}), 7.30-7.70(8\text{H, m})$.

MS(m/z): 375(M^+), 296.

【0154】

実施例 87

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オール の代わりに N-(4-ヒドロキシビフェニル-3-イル) アセトアミド 228 mg を用いて同様に操

特平 11-191632

作して、3-(N-アセチル)アミノビフェニル-4-イル スルファメート 92 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.22 (3H, s), 7.31-7.67 (8H, m), 8.40 (1H, br s)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 306 (M^+), 227, 185。

以下、上記実施例で用いた原料化合物の製造例を示す。

【0155】

製造例 1

2-ブロモフェニルアセトニトリル 392 mg、4-メトキシフェニルホウ酸 334 mg、酢酸パラジウム 0.9 mg、炭酸カリウム 691 mg、臭化テトラブチルアンモニウム 645 mg、蒸留水 2.2 ml の混合物を窒素雰囲気下 70 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水にあげ、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）で精製し、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリル 343 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 3.62 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.86-7.70 (8H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 223 (M^+)。

【0156】

製造例 2

4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリル 89 mg を塩化メチレン 0.66 ml に溶解し、氷冷下、1 M 三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液 0.8 ml を加え 40 分攪拌する。室温に戻し、さらに 40 分攪拌する。反応混合物を飽和食塩水にあげ、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物を TLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）で精製し、4'-ヒドロキシ-2-ビフェニルアセトニトリル 43 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 3.62 (2H, s), 6.73-7.64 (8H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 209 (M^+)。

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

【0157】

製造例 3

製造例 1 において、2-ブロモフェニルアセトニトリルの代わりに2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル 365 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：クロロホルム = 1 : 2）で精製し、4'-メトキシ-4-ニトロ-2-ビフェニルカルボニトリル 428 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 3.89(3H, s), 7.07(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.55(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.43(1H, dd, $J=1.7, 5.5\text{Hz}$), 8.60(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 254(M^+)。

【0158】

製造例 4

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに4'-メトキシ-4-ニトロ-2-ビフェニルカルボニトリル 102 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）で精製し、4'-ヒドロキシ-4-ニトロ-2-ビフェニルカルボニトリル 87 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 6.99(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 7.49(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.44(1H, dd, $J=1.7, 5.3\text{Hz}$), 8.60(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 240(M^+)。

【0159】

製造例 5

製造例 1 において、2-ブロモフェニルアセトニトリルの代わりに4-クロロ-3-ニトロベンゾニトリル 548 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：クロロホルム = 1 : 2）で精製し、4'-メトキシ-2-ニトロ-4-ビフェニルカルボニトリル 640 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 3.86(3H, s), 6.98(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 7.24(2H, d, $J=5.7$

特平 11-191632

Hz), 7.58(1H, d, J=5.3Hz), 7.83(1H, dd, J=1.2, 5.3Hz), 8.06(1H, d, J=1.2 Hz)。

MS(m/z): 254(M⁺)。

【0160】

製造例 6

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに 4'-メトキシ-2-ニトロ-4-ビフェニルカルボニトリル 208 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1) で精製し、4'-ヒドロキシ-2-ニトロ-4-ビフェニルカルボニトリル 140 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 6.91(2H, d, J=6.0Hz), 7.16(2H, d, J=5.3Hz), 7.59(1H, d, J=5.3Hz), 7.85(1H, dd, J=0.8, 5.3Hz), 8.07(1H, d, J=0.8Hz)。

MS(m/z): 240(M⁺)。

【0161】

製造例 7

4-ベンジルオキシベンジルクロリド 15 g および 4-アミノフェノール 15 g の混合物を N, N-ジメチルホルムアミド 200 ml 中で 30 分間還流した。反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム: アセトン = 50: 1) で精製し、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル) アミノ] フェノール 11 g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 4.19(2H, s), 5.05(3H, s), 6.4-7.5(13H, m)。

MS(m/z): 305(M⁺), 197, 91。

【0162】

製造例 8

4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル) アミノ] フェノール 500 mg をピリジン 4 ml に溶解し、氷冷下、塩化メタンスルホニル 1 ml を加え、30 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した結晶を濾取し、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-メチルスルホニルアミノ] フェニル メタンス

特平 11-191632

ルホネート 719 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.93(3H, s), 3.13(3H, s), 4.77(2H, s), 5.02(2H, s), 6.7-7.5 (13H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 197, 91。

【0163】

製造例 9

4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-メチルスルホニルアミノ]フェニル メタンスルホネート 350 mg、10%パラジウム炭素 350 mg およびジオキサン 10 ml の混合物を 2 日間常圧水素下で攪拌した。不溶物を濾取して除き、濾液を留去し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチルスルホニルアミノ]フェニル メタンスルホネート 260 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.94(3H, s), 3.15(3H, s), 4.73(2H, s), 6.72(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.06(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.25(4H, s)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 371(M^+), 265, 186, 107。

【0164】

製造例 10

4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチルスルホニルアミノ]フェニル メタンスルホネート 80 mg および 28% ナトリウムメトキシド メタノール溶液 0.5 ml の混合物を メタノール 2 ml および テトラヒドロフラン 1 ml 中、50℃で 1 時間攪拌した。反応混合物に塩酸を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=19:1) で精製し、N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)メタンスルホンアミド 38 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.91(3H, s), 4.66(2H, s), 6.6-7.2(8H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 293(M^+), 212, 187, 108。

【0165】

製造例 11

4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]フェノール 100 mg を

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

ピリジン 4 ml に溶解し、無水酢酸 2 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水に加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を 5 % 塩酸および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム) で精製し、4 - [N - アセチル - N - (4 - ベンジルオキシベンジル) アミノ] フェニル アセテート 114 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.87(3H, s), 2.29(3H, s), 4.79(2H, s), 5.03(2H, s), 6.7 - 7.5(13H, m)。

MS(m/z): 389(M^+), 197, 91。

【0166】

製造例 1 2

製造例 9 において、4 - [N - (4 - ベンジルオキシベンジル) - N - メチルスルホニルアミノ] フェニル メタンスルホネートの代わりに 4 - [N - アセチル - N - (4 - ベンジルオキシベンジル) アミノ] フェニル アセテート 400 mg を使い、ジオキサンの代わりにエタノール 6 ml を用いて同様に操作し、4 - [N - アセチル - N - (4 - ヒドロキシベンジル) アミノ] フェニル アセテート 270 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.88(3H, s), 2.29(3H, s), 4.78(2H, s), 6.6 - 7.3(8H, m)。

MS(m/z): 299(M^+), 193, 151, 109, 107。

【0167】

製造例 1 3

製造例 10 において、4 - [N - (4 - ヒドロキシベンジル) - N - メチルスルホニルアミノ] フェニル メタンスルホネートの代わりに 4 - [N - アセチル - N - (4 - ヒドロキシベンジル) アミノ] フェニル アセテート 45 mg を用いて同様に操作し、N - (4 - ヒドロキシベンジル) - N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド 20 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.84(3H, s), 4.72(2H, s), 6.70(2H, d, J=9Hz), 6.74(4H, s), 6.98(2H, d, J=9Hz)。

特平 11-191632

MS(m/z): 257(M⁺), 151, 109.

【0168】

製造例 14

4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド 600 mg および 60%水酸化ナトリウム 150 mg の混合物をジメチルスルホキシド 7.5 ml 中、50℃で10分間攪拌した。ヨウ化エチル 1.05 ml を加え、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：アセトン＝80：1）で精製し、N-エチル-4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド 591 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.19(3H, t, J=7Hz), 3.73(3H, s), 3.75(3H, s), 3.90(2H, q, J=7Hz), 6.5-7.4(8H, m)。

MS(m/z): 285(M⁺), 135.

【0169】

製造例 15

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ピフェニルアセトニトリルの代わりにN-エチル-4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド 585 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝9：1）で精製して、N-エチル-4-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド 466 mg を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.17(3H, t, J=7Hz), 3.87(2H, q, J=7Hz), 6.4-7.3(8H, m)。

MS(m/z): 257(M⁺), 137, 121.

【0170】

製造例 16

製造例 14 において、ヨウ化エチルの代わりにヨウ化メチル 1.2 ml を用いて同様に操作し、4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-N-メチルベンズアミド 629 mg を得た。

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.43(3\text{H}, \text{s}), 3.74(3\text{H}, \text{s}), 3.75(3\text{H}, \text{s}), 6.5-7.3(8\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 271(\text{H}^+), 135$ 。

【0 1 7 1】

製造例 1 7

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-N-メチルベンズアミド 6 0 3 m g を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1) で精製して、4-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルベンズアミド 4 8 9 m g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.40(3\text{H}, \text{s}), 6.4-7.3(8\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 243(\text{H}^+), 123, 121$ 。

【0 1 7 2】

製造例 1 8

製造例 1 4 において、4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミドの代わりに4-メトキシ-N-(3-メトキシフェニル)ベンズアミドを用い、ヨウ化エチルの代わりにヨウ化メチル 1. 2 m l を用いて同様に操作し、4-メトキシ-N-(3-メトキシフェニル)-N-メチルベンズアミド 6 2 5 m g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.46(3\text{H}, \text{s}), 3.69(3\text{H}, \text{s}), 3.74(3\text{H}, \text{s}), 6.5-7.4(8\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 271(\text{H}^+), 135$ 。

【0 1 7 3】

製造例 1 9

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに4-メトキシ-N-(3-メトキシフェニル)-N-メチルベンズアミド 6 1 8 m g を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1) で精製して、4-ヒドロキシ-N-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチルベンズアミド 4 4 2 m g を得た。

特平 11-191632

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.42(3\text{H}, \text{s}), 6.4-7.3(8\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 243, (\text{M}^+), 123, 121$ 。

【0174】

製造例 20

フェニルヒドラジン 1.08 g をピリジン 10 ml に溶解し、氷冷下で無水酢酸 0.78 g を加え、20 分間攪拌した。次に、4-メトキシベンゾイルクロリド 2.0 g を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を 5% 塩酸および 5% 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：メタノール = 40 : 1）で精製し、N'-アセチル-4-メトキシ-N-フェニルベンゾヒドラジド 1.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 2.07(3\text{H}, \text{s}), 3.76(3\text{H}, \text{s}), 6.72(2\text{H}, \text{d}, J=9\text{Hz}), 7.21(5\text{H}, \text{s}), 7.43(2\text{H}, \text{d}, J=9\text{Hz}), 8.09(1\text{H}, \text{br s})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 284(\text{M}^+), 135$ 。

【0175】

製造例 21

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ピフェニルアセトニトリルの代わりに N'-アセチル-4-メトキシ-N-フェニルベンゾヒドラジド 500 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール = 15 : 1）で精製して、N'-アセチル-4-ヒドロキシ-N-フェニルベンゾヒドラジド 224 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 2.04(3\text{H}, \text{s}), 6.66(2\text{H}, \text{d}, J=9\text{Hz}), 7.21(5\text{H}, \text{s}), 7.35(2\text{H}, \text{d}, J=9\text{Hz})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 270(\text{M}^+), 121$ 。

【0176】

製造例 22

4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンジルアルコール 167 mg 及び塩化チオニル 1 ml の混合物を 1 時間加熱還流した。反応混合物から減圧

特平11-191632

下塩化チオニルを留去し、トルエン共沸を3回行うことにより、塩化チオニルを除去した。残査をアセトニトリル4.3mlに溶解し、4-[N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノ]ベンゾニトリル108mg及び炭酸カリウム172mgを加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、希塩酸で中和し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：メタノール=9：1）で精製し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノ]ベンゾニトリル102mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 4.89(2H, s), 6.6-6.8(4H, m), 7.04(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.72(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.65(2H, s), 9.40(1H, s)。

MS(m/z): 291(M^+), 185。

【0177】

製造例23

4-[N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノ]ベンゾニトリル10.43g、トリエチルアミン7.9ml及び塩化メチレン56mlの混合物を氷冷下攪拌し、4-(トリメチルシリルオキシ)ベンゾイルクロリド23.7gおよび塩化メチレン28mlからなる混合物を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、生成物をテトラヒドロフラン-ジエチルエーテル（1：1）で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：アセトン=4：1）で精製し、N-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンズアミド6.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 6.71(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.38(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.86(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.05(2H, s), 10.21(1H, br s)。

MS(m/z): 305(M^+), 185。

【0178】

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

製造例 2 4

実施例 1 において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-ヒドロキシベンズアルデヒド 244 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：アセトン＝19：1）で精製して、4-ホルミルフェニル スルファメート 203 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7.50 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 10.00 (1H, s)。

MS (m/z): 201 (M^+), 121。

【0179】

製造例 2 5

4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンジルアルコール 286 mg 及び塩化チオニル 1.75 ml の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物から減圧下塩化チオニルを留去し、トルエン共沸を3回行うことにより、塩化チオニルを除去して、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンジルクロリドを得た。

【0180】

4-[N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾニトリル 224 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 1.2 ml に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 48 mg を加え、室温で30分攪拌した。先に調製した塩化 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンジルを N,N-ジメチルホルムアミド 1.2 ml に溶解し、氷冷下反応混合物に加えた後、室温で2日間攪拌した。反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残査をテトラヒドロフラン 1.2 ml に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムの 1M テトラヒドロフラン溶液 1.2 ml を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、酢酸エチル）で精製し、4-[N-(4-

特平11-191632

ヒドロキシベンジル) -N-(4-メトキシフェニル) アミノ] ベンゾニトリル
229 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.82(3\text{H}, \text{s}), 4.7-5.0(3\text{H}, \text{m}), 6.4-7.4(12\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 330(\text{M}^+), 224$ 。

【0181】

製造例26

製造例25において、4-[N-(4-メトキシフェニル) アミノ] ベンゾニトリルの代わりに4-(N-フェニルアミノ) ベンゾニトリル194 mgを用いて同様に操作し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル) -N-フェニルアミノ] ベンゾニトリル172 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.9(2\text{H}, \text{br s}), 5.1-6.4(1\text{H}, \text{br}), 6.7-7.9(13\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 300(\text{M}^+), 194$ 。

【0182】

製造例27

製造例22において、4-[N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) アミノ] ベンゾニトリルの代わりに4, 4'-イミノビスベンゾニトリル219 mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル=7:1)で精製し、N-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) ベンジル]-4, 4'-イミノビスベンゾニトリル95 mgを得た。

【0183】

次いで、N-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) ベンジル]-4, 4'-イミノビスベンゾニトリル92 mgをテトラヒドロフラン0.21 mlに溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムの1Mテトラヒドロフラン溶液0.21 mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム: アセトン=39:1)で精製し、N-(4-ヒドロキシベンジル)-4, 4'-イミノビスベンゾニトリル54 mgを得た。

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 4.8-5.1(3H, m), 6.7-7.6(12H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 325(M^+), 219。

【0184】

製造例 28

金属カリウム 900 mg を窒素雰囲気下 *tert*-ブタノール 40 ml と混合し、加熱還流して均一な溶液とした。反応混合物から、窒素雰囲気下、溶媒を留去し、さらにトルエンを加えて共沸留去する操作を 2 回行った。残査を減圧乾燥し、カリウム *tert*-ブトキシドを調製した。

【0185】

このカリウム *tert*-ブトキシドにジメチルスルホキシド 10 ml を加え、氷水浴で冷却した。混合物を 20℃以下に保ち、4-アミノピリジン 1.88 g を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。4-フルオロベンゾニトリル 1.21 g をジメチルスルホキシド 3 ml に溶解し、内温を 30℃以下に保った先の反応混合物に滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、希塩酸を加えて酸性とした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した。生成物をテトラヒドロフラン-ジエチルエーテル (1:1) で抽出し、有機層を水洗して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1) で精製し、4-[N-(4-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル 1.85 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 7.0-7.2(2H, m), 7.30(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.71(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.9-8.1(2H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 195(M^+)。

【0186】

製造例 29

製造例 22 において、4-[N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)アミノ]ベンゾニトリルの代わりに 4-[N-(4-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル 114 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1) で精製し、4-[N-[4-(*tert*-

特平 11-191632

ーブチルジメチルシリルオキシ) ベンジル] -N-(4-ピリジル) アミノ] ベンゾニトリル 48 mg を得た。

【0187】

次いで、4-[N-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) ベンジル] -N-(4-ピリジル) アミノ] ベンゾニトリル 31 mg をテトラヒドロフラン 0.33 ml に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムの 1M テトラヒドロフラン溶液 0.15 ml を加え、室温で 45 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、生成物をテトラヒドロフラン-ジエチルエーテル (1:1) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1) で精製し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル) -N-(4-ピリジル) アミノ] ベンゾニトリル 14 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 4.96 (2H, s), 6.7-6.9 (4H, m), 7.03 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.22 (2H, br d, $J=6.4\text{Hz}$)

MS (m/z): 301 (M^+), 195.

【0188】

製造例 30

実施例 40 において、アニリンの代わりに 4-アミノベンゾニトリル 3.58 g、4-ホルミルフェニル スルファメートの代わりに 4-ヒドロキシベンズアルデヒド 4.62 g を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム:アセトン=39:1) で精製して、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル) アミノ] ベンゾニトリル 3.37 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 4.25 (2H, s), 6.59 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.82 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)。

MS (m/z): 224 (M^+), 118.

【0189】

製造例 31

特平 11-191632

4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル 224 mg、トリエチルアミン 0.28 ml およびテトラヒドロフラン 7 ml を混合し、塩酸塩化ニコチノイル 178 mg を徐々に加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、生成物をテトラヒドロフラン-ジエチルエーテル (1:1) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:アセトン=9:1) で精製し、N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)ニコチンアミド 292 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 4.2-4.7 (3H, m), 6.61 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.1-7.7 (6H, m), 8.44 (1H, dt, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 8.86 (1H, dd, $J=1.8, 4.8\text{Hz}$), 9.39 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$)。

$\text{MS}(\text{m/z}): 329(\text{M}^+)$, 223。

【0190】

製造例 32

製造例 31 において、塩酸塩化ニコチノイルの代わりに塩化ベンゾイル 0.116 ml を用いて同様に反応し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム) で精製し、N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド 337 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 4.39 (2H, s), 4.5 (1H, br), 6.61 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.1-7.7 (9H, m), 8.19 (2H, dd, $J=1.8, 7.9\text{Hz}$)。

$\text{MS}(\text{m/z}): 328(\text{M}^+)$ 。

【0191】

製造例 33

製造例 31 において、塩酸塩化ニコチノイルの代わりに 4-シアノベンゾイルクロリド 166 mg を用いて同様に反応し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム) で精製し、4-シアノ-N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド 344 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 4.39 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.68 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.8-8.0 (7H, m), 8.09 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.25 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)。

特平 11-191632

MS(m/z): 353(M^+), 247.

【0192】

製造例 34

4-シアノベンゾイルクロリド 825 mg をジクロロエタン 9 ml に溶解し、4-メトキシベンジルアミン 0.69 ml、トリエチルアミン 1.57 ml を混合して 2.5 時間攪拌後、蒸留水 1 ml を添加して反応を停止した。クロロホルムで抽出し、2 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：アセトン＝20：1）で精製して 4-シアノ-N-(4-メトキシベンジル)ベンズアミド 1.29 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 3.80(3H, s), 4.55(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.2-6.5(1H, br), 6.88(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.27(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.60-8.05(4H, m)。

MS(m/z): 266(M^+), 235.

【0193】

製造例 35

4-シアノ-N-(4-メトキシベンジル)ベンズアミド 79 mg をテトラヒドロフラン 2.5 ml に溶解し、60%水酸化ナトリウム 24 mg を加えて窒素雰囲気下、5 時間加熱還流した。放冷後、ヨウ化メチル 0.1 ml を加え 15 分間攪拌し、蒸留水 1 ml を加えて反応を停止した。酢酸エチルで抽出後、2 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた粗生成物を TLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製して 4-シアノ-N-(4-メトキシベンジル)-N-メチルベンズアミド 72 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.68-3.17(3H, m), 3.81(3H, s), 4.30-4.80(2H, m), 6.88(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.0-7.4(2H, m), 7.51(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.70(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)。

MS(m/z): 280(M^+), 265.

【0194】

特平 11-191632

製造例 36

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに 4-シアノ-N-(4-メトキシベンジル)-N-メチルベンズアミド 71 mg を用い、塩化メチレンの代わりにトルエンを用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:アセトン=4:1) で精製して 4-シアノ-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチルベンズアミド 53 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2.68-3.20 (3H, m), 4.20-4.77 (2H, m), 6.80 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.9-7.4 (2H, m), 7.51 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 266 (M^+), 251。

【0195】

製造例 37

製造例 34 において、4-メトキシベンジルアミンの代わりに 4-[N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)アミノメチル]フェノール 101 mg、4-シアノベンゾイルクロリドの代わりに 3-シアノベンゾイルクロリド 105 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム:メタノール=10:1) で精製して 3-シアノ-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)ベンズアミド 26 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 4.97 (2H, s), 6.47 and 7.01 (2H, $J_{\text{AB}}=6.8\text{Hz}$), 8.41 (2H, s)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 319 (M^+), 251。

【0196】

製造例 38

4-[N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル 190 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、氷冷下 60% 水素化ナトリウム 44 mg を加え、40-50℃で 30 分攪拌した。4-ベンジルオキシベンジルクロリド 273 mg を氷冷下反応混合物に加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネ

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

シウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製して4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル234mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.93(2\text{H}, \text{s}), 5.03(2\text{H}, \text{s}), 6.67-7.63(15\text{H}, \text{m}), 8.44(1\text{H}, \text{dd}, J=1.2, 3.0\text{Hz}), 8.54(1\text{H}, \text{d}, J=1.5\text{Hz})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 391(\text{M}^+)$ 。

【0197】

製造例39

製造例9において、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-メチルスルホニルアミノ]フェニルメタンスルホネートの代わりに4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル222mgを用い、ジオキサンの代わりに酢酸エチル3mlを用いて同様に操作し、3日間常圧水素下で撹拌した。不溶物を濾取して除き、濾液を留去した。得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製して4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル95mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.92(2\text{H}, \text{s}), 6.58-7.70(10\text{H}, \text{m}), 8.39(1\text{H}, \text{dd}, J=1.2, 3.2\text{Hz}), 8.48(1\text{H}, \text{d}, J=1.5\text{Hz})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 301(\text{M}^+)$ 。

【0198】

製造例40

製造例7において、4-アミノフェノールの代わりに4-アミノベンゾニトリル2.95gを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製して4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル5.194gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.40(2\text{H}, \text{d}, J=3.0\text{Hz}), 4.4(1\text{H}, \text{br}), 5.06(2\text{H}, \text{s}), 6.56(2\text{H}, \text{d}, J=5.8\text{Hz}), 6.78-7.52(11\text{H}, \text{m})$ 。

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

MS(m/z):314(M⁺)。

【0199】

製造例 4 1

製造例 3 8 において、4 - [N - (3 - ピリジル) アミノ] ベンゾニトリルの代わりに 4 - [N - (4 - ベンジルオキシベンジル) アミノ] ベンゾニトリル 3 1 4 m g、4 - ベンジルオキシベンジルクロリドの代わりにヨウ化メチル 1 4 2 m g を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を T L C (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製して 4 - [N - (4 - ベンジルオキシベンジル) - N - メチルアミノ] ベンゾニトリル 1 7 3 m g を得た。

¹H - NMR(CDCl₃, δ):3.08(3H, s), 4.56(2H, d, J=5.8Hz), 5.05(2H, s), 6.42 - 7.55(13H, m)。

MS(m/z):328(M⁺)。

【0200】

製造例 4 2

製造例 9 において、4 - [N - (4 - ベンジルオキシベンジル) - N - メチルスルホニルアミノ] フェニル メタンスルホネートの代わりに 4 - [N - (4 - ベンジルオキシベンジル) - N - メチルアミノ] ベンゾニトリル 1 6 4 m g を用い、ジオキサンの代わりに酢酸エチル 3 m l を用いて同様に操作し、4 時間常圧水素下で撹拌した。不溶物を濾取して除き、濾液を留去した。得られた粗生成物を T L C (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製して 4 - [N - (4 - ヒドロキシベンジル) - N - メチルアミノ] ベンゾニトリル 4 4 m g を得た。

¹H - NMR(CDCl₃, δ):3.09(3H, s), 4.52(2H, s), 6.4 3 - 7.57(8H, m)。

MS(m/z):238(M⁺)。

【0201】

製造例 4 3

製造例 3 8 において、4 - [N - (3 - ピリジル) アミノ] ベンゾニトリルの代わりに 4 - [N - (4 - ベンジルオキシベンジル) アミノ] ベンゾニトリル 3 1 4 m g、4 - ベンジルオキシベンジルクロリドの代わりにヨウ化エチル 1 5 6

特平 11-191632

mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製して 4- [N- (4-ベンジルオキシベンジル) -N-エチルアミノ] ベンゾニトリル 114 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.22 (3H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 3.50 (2H, dd, $J=4.7, 9.5\text{Hz}$), 4.55 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 5.05 (2H, s), 6.64 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.17 - 7.56 (7H, m)。

MS(m/z): 342 (M^+)。

【0202】

製造例 44

製造例 9 において、4- [N- (4-ベンジルオキシベンジル) -N-メチルスルホニルアミノ] フェニル メタンズルホネートの代わりに 4- [N- (4-ベンジルオキシベンジル) -N-エチルアミノ] ベンゾニトリル 111 mg を用い、ジオキサンの代わりに酢酸エチル 3 ml を用いて同様に操作し、4 時間常圧水素下で攪拌した。不溶物を濾取して除き、濾液を留去した。得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製して 4- [N-エチル-N- (4-ヒドロキシベンジル) アミノ] ベンゾニトリル 29 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.22 (3H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 3.50 (2H, dd, $J=4.7, 8.8\text{Hz}$), 4.49 (2H, s), 6.45 - 7.55 (8H, m)。

MS(m/z): 252 (M^+)。

【0203】

製造例 45

製造例 7 において、4-ベンジルオキシベンジルクロリドの代わりに 4- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) ベンジルクロリド 2.058 g、4-アミノフェノールの代わりに 4-アミノベンゾニトリル 0.946 g を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) で精製して 4- [N- (4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル) アミノ] ベンゾニトリル 0.682 g を得た。

特平 11-191632

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 0.17(6\text{H}, \text{s}), 0.96(9\text{H}, \text{s}), 4.23(2\text{H}, \text{d}, J=5.2\text{Hz}), 4.6(1\text{H}, \text{br}), 6.63(2\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 6.79(2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.17(2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{Hz}), 7.33(2\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz})$ 。

【0204】

製造例 46

製造例 8 において、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]フェノールの代わりに 4-[N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル 195 mg、塩化メタンスルホニルの代わりに 2-チオフエンカルボニルクロリド 84 mg を用いて同様に操作し、19 時間室温下で攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) で精製して N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-(4-シアノフェニル)-2-チオフエンカルボキサミド 196 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 0.17(6\text{H}, \text{s}), 0.96(9\text{H}, \text{s}), 5.00(2\text{H}, \text{s}), 6.60-7.67(11\text{H}, \text{m})$ 。

MS(m/z): 448(M^+)。

【0205】

製造例 47

N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-(4-シアノフェニル)-2-チオフエンカルボキサミド 180 mg をテトラヒドロフラン 3.5 ml に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム 386 mg を氷冷下に加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水にあげ、ジエチルエーテルを加え、生成物を抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール = 19 : 1) で精製し、N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-2-チオフエンカルボキサミド 47 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 5.02(2\text{H}, \text{s}), 6.56-7.76(11\text{H}, \text{m})$ 。

特平11-191632

MS(m/z):334(M⁺)。

【0206】

製造例48

製造例8において、4-[N-(4-ペンジルオキシペンジル)アミノ]フェノールの代わりに4-[N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシペンジル)アミノ]ベンゾニトリル203mg、塩化メタンスルホニルの代わりに3-チオフエンカルボニルクロリド110mgを用いて同様に操作し、19時間室温下で攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製してN-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシペンジル)-N-(4-シアノフェニル)-3-チオフエンカルボキサミド191mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ):0.17(6H, s), 0.96(9H, s), 5.03(2H, s), 6.61-7.60(11H, m)。

MS(m/z):448(M⁺)。

【0207】

製造例49

製造例47において、N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシペンジル)-N-(4-シアノフェニル)-2-チオフエンカルボキサミドの代わりに、N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシペンジル)-N-(4-シアノフェニル)-3-チオフエンカルボキサミド180mgを用いて同様に操作し、N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシペンジル)-3-チオフエンカルボキサミド60mgを得た。

¹H-NMR(CD₃OD, δ):5.04(2H, s), 6.55-7.70(11H, m)。

MS(m/z):334(M⁺)。

【0208】

製造例50

製造例38において、4-[N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリルの

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

代わりにN-(4-シアノフェニル)-4-メトキシベンズアミド504mg、4-ベンジルオキシベンジルクロリドの代わりにヨウ化メチル707mgを用いて同様に操作し、N-(4-シアノフェニル)-4-メトキシ-N-メチルベンズアミドの粗生成物620mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 3.45(3H, s), 3.72(3H, s), 6.70(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.15(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.23(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.55(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)。

【0209】

製造例 5 1

製造例 2 において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに、N-(4-シアノフェニル)-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド556mgを用いて同様に操作し、N-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミドの粗生成物463mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta)$: 3.27(3H, s), 6.42-7.40 (8H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 252(M^+)。

【0210】

製造例 5 2

3-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)ベンズアミド451mg及びピリジン塩酸塩1.58gを混合し、190℃の油浴上で2時間攪拌した。反応混合物を放冷した後、希塩酸を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をメタノールから再結晶して、3-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド109mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta)$: 6.9-7.1(1H, m), 7.2-7.9(9H, m), 9.90(1H, s)。

$\text{MS}(\text{m/z})$: 211($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$)。

【0211】

製造例 5 3

製造例 5 2 において、3-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)ベンズアミドの代わりに3-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド536mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をジエチルエーテルより結晶化

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

して、3-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド 1 2 7 m g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 6.73(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.8-7.4(4H, m), 7.50(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.4(2H, br), 9.87(1H, br s)。

MS(m/z): 229(M^+), 121。

【 0 2 1 2 】

製造例 5 4

製造例 2 5 において、4-[N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾニトリルの代わりに4-[N-(2-ピラジニル)アミノ]ベンゾニトリル 3 9 2 m g を用いて同様に操作し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(2-ピラジニル)アミノ]ベンゾニトリル 4 4 5 m g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 5.19(2H, s), 6.68(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.06(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.40(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 7.67(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$) 7.80-8.27(3H, m)。

MS(m/z): 302(M^+)。

【 0 2 1 3 】

製造例 5 5

実施例 4 0 において、アニリンの代わりに4-アミノベンゾニトリル 1. 4 3 g、4-ホルミルフェニル スルファメートの代わりに2-チオフェンカルバルデヒド 1. 5 7 g を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、4-[N-(2-テニル)アミノ]ベンゾニトリル 0. 9 8 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 4.56(2H, s), 6.46-6.76(2H, m), 6.87-7.83(5H, m)。

MS(m/z): 214(M^+)。

【 0 2 1 4 】

製造例 5 6

製造例 2 5 において、4-[N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾニトリルの代わりに4-[N-(2-テニル)アミノ]ベンゾニトリル 4 2 8 m g を用いて同様に操作し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(2-テニル)アミノ]ベンゾニトリル 3 4 9 m g を得た。

特平 11-191632

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 4.60(2\text{H}, \text{s}), 4.83(2\text{H}, \text{s}), 6.55-7.55(11\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 320(\text{M}^+)$ 。

【0215】

製造例 57

実施例 40 において、アニリンの代わりに 4-アミノベンゾニトリル 1.43 g、4-ホルミルフェニル スルファメートの代わりに 3-チオフエンカルバルデヒド 1.57 g を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、4-[N-(3-テニル)アミノ]ベンゾニトリル 1.00 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.40(2\text{H}, \text{s}), 6.44-6.73(2\text{H}, \text{m}), 6.90-7.56(5\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 214(\text{M}^+)$ 。

【0216】

製造例 58

製造例 25 において、4-[N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾニトリルの代わりに 4-[N-(3-テニル)アミノ]ベンゾニトリル 428 mg を用いて同様に操作し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(3-テニル)アミノ]ベンゾニトリル 391 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta): 4.62(2\text{H}, \text{s}), 4.67(2\text{H}, \text{s}), 6.60-7.53(11\text{H}, \text{m})$ 。

$\text{MS}(\text{m/z}): 320(\text{M}^+)$ 。

製剤例 A

【0217】

特平 1 1 - 1 9 1 6 3 2

【表 1】

錠剤：

	mg / 錠
活性成分	5. 0
でん粉	1 0. 0
乳糖	7 3. 0
カルボキシメチルセルロースカルシウム	1 0. 0
タルク	1. 0
ステアリン酸マグネシウム	1. 0
	1 0 0. 0

活性成分を 7 0 ミクロン以下の粒度に粉碎し、それにでん粉、乳糖及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを加えてよく混合する。1 0 % のでん粉のりを上記混合粉体に加えて攪拌混合し、顆粒を製造する。乾燥後粒径を 1 0 0 0 ミクロン前後に整粒し、これにタルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠する。

特平 11-191632

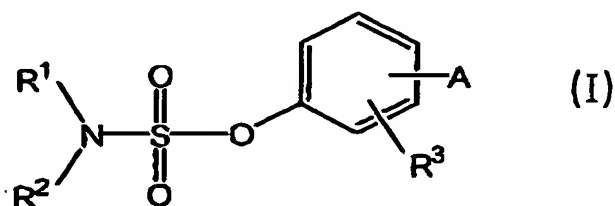
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ステロイドスルファターゼ阻害作用を示し、エストロゲン等のステロイド類が関与する疾病、例えば乳癌、子宮体癌、子宮内膜増殖症、不妊症、子宮内膜症、子宮腺筋症、自己免疫疾患、痴呆症、アルツハイマー病等の処置剤として有用な化合物を提供すること。

【解決手段】 本発明は、式

【化1】



式中、

 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を表わし、 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、 $-\text{OSO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基又はシアノ基を表わし、

Aは置換もしくは未置換のフェニル基、式 $-\text{X}-\text{NR}^4\text{R}^5$ の基等を表わす、
で示されるフェニルスルファメート誘導体又はその塩に関する。

【選択図】 なし

特平 11-191632

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第191632号
受付番号	59900646930
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成11年 7月 8日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000002990

【住所又は居所】 東京都港区赤坂2丁目5番1号

【氏名又は名称】 帝国臓器製薬株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】 100060782

【住所又は居所】 東京都港区赤坂1-9-15 日本自転車会館内

【氏名又は名称】 小田島 平吉

【選任した代理人】

【識別番号】 100074217

【住所又は居所】 東京都港区赤坂1-9-15 日本自転車会館内

小田島特許事務所

【氏名又は名称】 江角 洋治

【選任した代理人】

【識別番号】 100103311

【住所又は居所】 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館

【氏名又は名称】 小田嶋 平吾

次頁無

特平11-191632

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002990]

1. 変更年月日

1990年 8月 9日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都港区赤坂2丁目5番1号

氏 名

帝国臓器製薬株式会社